

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Efecto de la estimulación con respuesta en frecuencia en la incidencia de arritmias auriculares en los pacientes portadores de desfibrilador automático implantable

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Adolfo Fontenla Cerezuela

Directores

**Carlos Sáenz de la Calzada Campo
Fernando Arribas Ynsaurriaga**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CON
RESPUESTA EN FRECUENCIA EN LA
INCIDENCIA DE ARRITMIAS AURICULARES EN
LOS PACIENTES PORTADORES DE
DEFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE**

TESIS DOCTORAL

ADOLFO FONTENLA CEREZUELA

2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TÍTULO:

**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN CON
RESPUESTA EN FRECUENCIA EN LA
INCIDENCIA DE ARRITMIAS AURICULARES EN
LOS PACIENTES PORTADORES DE
DEFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE**

AUTOR:

Adolfo Fontenla Cerezuela

DIRECTORES:

**Prof. Dr. Carlos Sáenz de la Calzada Campo
Prof. Dr. Fernando Arribas Ynsaurriaga**

A Pedro, allí donde estés.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María López Gil y al Dr. Fernando Arribas Ynsaurriaga, sin ninguna duda las personas que más han influido en mi vida profesional. Ellos han sabido contagiarme su entusiasmo por el mundo de las arritmias, siendo además de maestros, compañeros y amigos.

Al Dr. Carlos Sáenz de la Calzada, por su valiosa orientación durante la escritura de esta tesis, sus acertados consejos, su cercanía y su disponibilidad.

Al Dr. Rafael Salguero Bodes, por la minuciosa revisión de este manuscrito y las importantes aportaciones que desinteresadamente ha realizado.

Al Dr. Ignacio Fernández Nono, por el valioso asesoramiento estadístico que ha aportado a este trabajo.

A los residentes de cardiología del hospital, a los becarios y a las enfermeras de la Unidad de Arritmias, por crear en el lugar de trabajo un ambiente agradable y divertido, por compartir enseñanzas y experiencias, y porque son la mejor motivación para seguir aprendiendo y creciendo.

A mis antiguos compañeros de residencia con quienes tuve la enorme suerte de formarme como cardiólogo, y quienes hoy se han convertido en amigos y confidentes dentro y fuera de los muros del hospital.

A la muy decana Tuna de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, por ampararme en mis tiempos de estudiante y por haber dejado en mí una huella indeleble.

A mis padres, a quienes nunca podré agradecer lo suficiente los esfuerzos y sacrificios que han realizado para convertirme en la persona que soy.

A Leire, la persona que más admiro, por haberme elegido para hacer este viaje juntos y por Asier, el mejor regalo que nadie podría haberme hecho jamás.

INDICE

RESUMEN / ABSTRACT	Pag. 10
---------------------------	----------------

ABREVIATURAS	Pag. 16
---------------------	----------------

INTRODUCCIÓN	Pag. 17
---------------------	----------------

1. El desfibrilador automático implantable.

- 1.1. Componentes del desfibrilador.
- 1.2. Detección y tratamiento de arritmias ventriculares.
- 1.3. Funciones adicionales del desfibrilador.

2. Fibrilación auricular: concepto y fisiopatología.

- 2.1. Perspectiva histórica.
- 2.2. Mecanismos implicados en el mantenimiento de la fibrilación auricular.
- 2.3. Principales componentes del remodelado auricular asociado a la fibrilación auricular.

3. Fibrilación auricular en pacientes con desfibrilador.

- 3.1. Prevalencia e incidencia de fibrilación auricular en los pacientes con desfibrilador
- 3.2. Repercusión de la fibrilación auricular en la incidencia de terapias inapropiadas
- 3.3. Repercusión de la fibrilación auricular en la incidencia de terapias apropiadas

3.4. La fibrilación auricular como factor pronóstico en los pacientes con desfibrilador.

3.5. Efecto de la fibrilación auricular en la calidad de vida de los pacientes con desfibrilador.

3.6. Tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes con DAI.

4. Detección de arritmias auriculares en marcapasos y desfibriladores.

4.1. Tipos de algoritmos de detección

4.2. Modo de estimulación durante una taquiarritmia auricular

4.3. Finalización del cambio automático del modo de estimulación

4.4. Precisión de las herramientas automáticas de detección de arritmias auriculares.

4.5. Carga de fibrilación auricular

4.6 Riesgo tromboembólico asociado a la detección de arritmias auriculares en los pacientes con dispositivos

5. Reducción de la carga de arritmias auriculares mediante la estimulación.

5.1. Relación entre la estimulación convencional y la incidencia de fibrilación auricular.

5.2. Algoritmos de estimulación para la prevención de arritmias auriculares.

5.3. Tratamiento de las arritmias auriculares mediante la estimulación.

6. Estimulación mediante respuesta en frecuencia.

6.1 Denominación de la estimulación con respuesta en frecuencia en el código NBG

6.2. Tipos de biosensores.

6.3. Parámetros programables de la estimulación con respuesta en frecuencia.

MATERIAL Y METODOS

Pag. 129

1. Diseño del estudio.

2. Marco de la investigación.

3. Población de estudio.

3.1. Criterios de inclusión.

3.2. Criterios de exclusión.

4. Seguimiento.

5. Material.

5.1. Detección de taquiarritmias auriculares.

5.2. Algoritmos de estimulación preventivos y terapias antitaquicardia auricular.

5.3. Estimulación mediante respuesta en frecuencia.

6. Variables de estudio.

6.1 Variables basales.

6.2. Variables obtenidas durante el seguimiento.

7. Tamaño de la muestra.

8. Análisis estadístico.

RESULTADOS

Pag. 146

1. Características de los pacientes incluidos.

2. Características de los dispositivos.

- 2.1. Programación de la función marcapasos de los desfibriladores.
- 2.2. Programación de la detección de arritmias auriculares.
- 2.3. Programación de los algoritmos de estimulación auricular preventivos y de las terapias antitaquicardia auricular.
- 2.4. Programación de la función de respuesta en frecuencia.

3. Predictores de aparición de arritmias auriculares sostenidas durante el seguimiento.

4. Seguimiento y eventos en función de la estimulación mediante respuesta en frecuencia

- 4.1. Estimulación durante el seguimiento.
- 4.2. Detección de arritmias auriculares.
- 4.3. Terapias del desfibrilador.

5. Detección de arritmias auriculares en relación con la estimulación mediante respuesta en frecuencia estratificada por el antecedente de fibrilación auricular.

- 5.1. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes sin antecedente de fibrilación auricular.
- 5.2. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes con antecedente de fibrilación auricular.

6. Detección de arritmias auriculares en relación con la respuesta en frecuencia estratificada por el tipo de desfibrilador.

- 6.1. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes con desfibrilador bicameral.

6.2. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes con desfibrilador tricameral.

7. Supervivencia libre de arritmias auriculares sostenidas en función de la estimulación mediante respuesta en frecuencia.

7.1. Efecto de la estimulación mediante respuesta en frecuencia en la incidencia acumulada de episodios de TA/FA en función del antecedente de fibrilación auricular.

7.2. Efecto de la estimulación mediante respuesta en frecuencia en la incidencia acumulada de episodios de TA/FA en función del tipo de dispositivo.

8. Supervivencia libre de arritmias auriculares sostenidas en relación con el porcentaje de estimulación auricular.

DISCUSIÓN

Pag. 183

1. Principales hallazgos.

2. Prevalencia de la estimulación mediante respuesta en frecuencia auricular en los pacientes con desfibrilador.

3. Asociación entre la estimulación mediante respuesta en frecuencia auricular y la incidencia de arritmias auriculares.

4. Relación fisiopatológica entre la estimulación con respuesta en frecuencia y las arritmias auriculares.

5. Interpretación de la supervivencia libre de episodios de TA/FA en los diferentes subgrupos.

5.1. Antecedente de fibrilación auricular.

5.2. Tipo de dispositivo

6. Implicaciones clínicas de los resultados del estudio.

7. Limitaciones.

CONCLUSIONES

Pag. 212

REFERENCIAS

Pag. 216

ANEXOS

Pag. 238

- ANEXO 1: Hoja de Información al paciente y consentimiento informado del estudio *Umbrella*.
- ANEXO 2: CRD *Umbrella*.

Resumen / Abstract

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Los modos de estimulación mediante respuesta en frecuencia (ERF) fueron desarrollados en los dispositivos para poder adaptar la frecuencia cardiaca al aumento de las necesidades metabólicas. Su rendimiento ha sido estudiado fundamentalmente en pacientes portadores marcapasos, donde han mostrado mejorar la capacidad funcional cuando existe datos de insuficiencia cronotrópica, sin aportar un beneficio claro en el resto de los casos. La ERF auricular se ha incorporado en los desfibriladores automáticos implantables (DAI) bicamerales y tricamerales actuales a pesar de no existir estudios ni recomendaciones sobre su uso en este tipo de pacientes. Se desconocen las consecuencias de la estimulación rápida y continuada a largo plazo de la aurícula producida por la ERF auricular en los pacientes con DAI. El objetivo de este estudio es determinar una eventual asociación entre la ERF auricular y el desarrollo de arritmias auriculares en pacientes con DAI.

MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico a nivel nacional con un diseño observacional prospectivo y retrospectivo de cohortes, dentro del marco de investigación del registro *Umbrella* (Incidencia de arritmias en la población española con un DAI *Medtronic*). Se incluyeron pacientes portadores de DAI bicameral y tricameral integrados en un sistema de seguimiento remoto, excluyendo aquellos que estaban en FA crónica y/o funcionando en modo VVI. Se calculó el riesgo de aparición de episodios de TA/FA de duración >5 minutos y >23 horas mediante regresión logística binaria. Posteriormente se construyó un modelo multivariable utilizando las variables con valor de $p < 0,20$ en el análisis univariable. Se comparó el número de episodios de taquicardia auricular (TA) y/o FA almacenados en el seguimiento remoto y la carga de TA/FA mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se analizó la supervivencia libre de episodios de TA/FA de duración >5 minutos y >23 horas mediante curvas de Kaplan-Meier, utilizando el test de log-rank para la comparación de los distintos grupos.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 415 pacientes incluidos tras un seguimiento medio de $21,3 \pm 14,1$ meses. La ERF auricular fue programada en 90 (22%) de los pacientes. Los pacientes con ERF tenían más frecuentemente antecedente de FA que aquellos sin ERF (34% frente a 16%, $p < 0,001$) siendo ambos grupos por lo demás homogéneos en cuanto a sus características basales. Este modo de estimulación se asoció a un mayor porcentaje de estimulación auricular en la población del estudio ($51,2 \pm 33,8\%$ versus $18,4 \pm 25,7\%$, $p < 0,001$), y a un mayor porcentaje de estimulación ventricular entre los pacientes con DAI bicameral ($22,3 \pm 37,6\%$ frente a $9,3 \pm 25\%$, $P < 0,001$). Los únicos factores asociados a la aparición de episodios de TA/FA sostenidos > 23 horas en el análisis multivariable fueron el antecedente de FA (odds ratio: 7,98; intervalo de confianza al 95%: 4,11-15,47; $p < 0,001$) y la ERF (odds ratio: 3,58; intervalo de confianza al 95%: 1,82-7,034; $p < 0,001$). La ERF auricular se asoció a una menor supervivencia libre de episodios de TA/FA > 23 horas tanto en pacientes con antecedente de FA (43% frente a 70% a 2 años, $p = 0,035$) como en aquellos sin antecedente de FA (82% frente a 97% a 2 años, $p = 0,004$). Entre los pacientes con antecedente de FA, la ERF se relacionó además con una mayor mediana de episodios de TA/FA por paciente (18,5 [rango intercuartílico: 339] frente a 8 [69], $p = 0,016$) y una mayor carga de TA/FA (9,21% [36,32%] frente a 1,18% [16,31%], $p = 0,024$). En los pacientes con DAI bicameral, la ERF auricular se asoció con un mayor número de episodios de TA/FA (9 [19] frente a 6 [37] episodios/paciente; $p = 0,035$) y una menor supervivencia libre de episodios de TA/FA > 5 minutos (41% frente a 68% a 2 años, $p = 0,015$). La incidencia acumulada de aparición de episodios de TA/FA > 5 minutos y > 23 horas fue proporcional al porcentaje de estimulación auricular.

CONCLUSIONES

La ERF auricular en los pacientes con DAI se asoció a una mayor incidencia acumulada de aparición de arritmias auriculares sostenidas > 23 horas. Este modo de estimulación parece tener un efecto proarrítmico auricular no descrito hasta el

momento en los pacientes con DAI, especialmente en aquellos con antecedente de FA y en los portadores de un DAI bicameral

BACKGROUND AND AIM

Atrial rate-responsive pacing modes were developed to automatically adapt the heart rate to metabolic demands. Their performance has been studied mainly in pacemaker recipients, proving an improvement in functional status in the case of chronotropic incompetence, but without providing any clear benefit in the rest of the cases. Atrial rate-responsive has been incorporated to current dual and triple-chamber implantable cardioverter-defibrillators (ICD) despite the absence of studies or recommendations regarding its use in these patients. Consequences of fast and continuous long-term atrial pacing provided by rate-responsive pacing modes in ICD patients are unknown. The aim of this study is to evaluate a potential relationship between atrial rate-responsive pacing and the occurrence of atrial arrhythmias in ICD recipients.

METHODS

This is a nationwide multicenter prospective and retrospective cohort observational study, included in the framework of the *Umbrella* registry (Incidence of arrhythmias in the Spanish population with a Medtronic ICD). Dual-chamber and triple-chamber ICD patients followed by remote monitoring were included and those with permanent atrial fibrillation (AF) or VVI pacing mode were excluded. The number and duration of atrial tachycardia (AT)/AF episodes were assessed by remote monitoring. The risk of development of AT/AF episodes > 5 minutes and > 23 hours was calculated by binary logistic regression. Then, a multivariate model was created using the variables with a p value <0.20 in the univariate model. The number of AT/AF stored episodes and AT/AF burden during follow-up were compared with the Mann-Whitney's U test. AT/AF episodes >5 minutes and > 23 hours free survival were analyzed by Kaplan-Meier curves and compared by the log-rank test.

RESULTS

Data from 415 patients was collected after a 21.3 ± 14.1 months follow-up. Atrial rate-responsive pacing was programmed in 90 (21.7%) ICD recipients. Patients with atrial rate-responsive pacing had a more frequent history of AF than the rest of them (34% versus 16%, $p < 0.001$), being otherwise homogeneous in their baseline. This pacing mode was associated with a higher atrial pacing percentage in the overall study population ($51.2 \pm 33.8\%$ versus $18.4 \pm 25.7\%$, $p < 0.001$) and to a higher ventricular pacing percentage among dual-chamber devices ($22.3 \pm 37.6\%$ versus $9.3 \pm 25\%$, $p < 0.001$). In multivariate analysis, independent factors associated to sustained AT/AF episodes (> 23 hours) were history of AF (odds ratio: 7.98; 95% confidence interval: 4.11-15.47; $p < 0.001$) and atrial rate-responsive pacing (odds ratio: 3.58; 95% confidence interval: 1.82-7.03; $p < 0.001$). Rate-responsive pacing was related to a lower sustained AT/AF episodes-free survival both in patients with a previous history of AF (43% versus 70% at 2 years, $P = 0.035$) and without a history of AF (82% versus 97% at 2 years, $p = 0.004$). Within patients with a history of AF, atrial rate-responsive pacing was also associated with a higher median of AT/AF episodes/patient (18.5 [interquartile range: 339] versus 8 [69], $p = 0.016$) and a higher percentage of time recording AT/AF (9.21% [36.32] versus 1.18% [16.31], $p = 0.024$). Within dual-chamber ICD patients, atrial rate-responsive pacing was related to a higher number of AT/AF episodes (9 [19] versus 6 [37] episodes/patient, $p = 0.035$) and a lower episodes > 5 minutes free survival (41% versus 68% at two years, $p = 0.015$). Cumulative incidence of sustained AT/AF episodes > 5 minutes and > 23 hours was proportional to the atrial pacing percentages.

CONCLUSIONS

Atrial RRP in ICD patients was related to a higher cumulative incidence of sustained atrial arrhythmias > 23 hours. This pacing mode seems to have an atrial proarrhythmic effect not described up to now in ICD patients, especially among those with a history of AF and a with dual-chamber ICD.

ABREVIATURAS

AA = arritmias auriculares
AEP = algoritmos de estimulación preventivos
AV = aurículo-ventricular
CAME = cambio automático de modo de estimulación
DAI = desfibrilador automático implantable
DAVD = displasia arritmogénica del ventrículo derecho
DE = desviación estándar
DM = diabetes mellitus
EAT = estimulación antitaquicardia
ESA = extrasístole auricular
ERF = estimulación con respuesta en frecuencia
FA = fibrilación auricular
FCmax = frecuencia cardíaca máxima
FDT = frecuencia de detección de taquicardia
FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA = hipertensión arterial
IC 95% = intervalo de confianza al 95%
lpm = latidos por minuto
NYHA = *New York Heart Association*
PRAPV = periodo refractario auricular post-ventricular
RIC = rango intercuartílico
RR = riesgo relativo
TA = taquicardia auricular
TA/FA = taquicardia auricular y/o fibrilación auricular
TRC = terapia de resincronización cardíaca
TV = taquicardia ventricular

Introducción

1. EL DESFIBRILADOR ATOMÁTICO IMPLANTABLE.

La muerte súbita cardíaca es un fenómeno que se produce como consecuencia de pérdida del latido cardíaco efectivo debido, en la inmensa mayoría de los casos, a la aparición de arritmias ventriculares malignas: taquicardia ventricular (TV) y fibrilación ventricular. Su incidencia es variable en función de la geografía, habiéndose reportado cifras entre 36 y 128 por 100.000 habitantes al año (1). La aplicación de una descarga eléctrica al corazón permite abortar la arritmia y restablecer el ritmo normal. Si la administración de la descarga no se produce en los siguientes minutos al inicio de la arritmia, se produce un daño neurológico grave y a continuación la muerte del sujeto. Ante la necesidad de minimizar el tiempo entre el inicio de la arritmia ventricular y la descarga eléctrica, se ha desarrollado la terapia con dispositivos denominados desfibriladores automáticos implantables (DAI) cuyo fin es el de prevenir la muerte súbita arrítmica en los pacientes que tienen mayor riesgo de padecerla.

El DAI es un dispositivo electrónico protésico diseñado para detectar y tratar arritmias ventriculares con potencial riesgo vital. Fue desarrollado desde los años 60 por Michel Mirowski y su compañero de investigación Morton Mower. Ellos fueron capaces de implantar el primer DAI en un perro, y de comprobar como el dispositivo interrumpía un episodio de fibrilación ventricular inducido en el animal. Posteriormente, en 1980 el mismo equipo reportó el implante de DAI en tres pacientes recuperados de una muerte súbita por fibrilación ventricular (2).

El implante de los primeros dispositivos requería una cirugía compleja, en la que se insertaba el dispositivo en el abdomen y se conectaba a unos parches que se suturaban directamente al epicardio. El sistema ha evolucionado considerablemente, permitiendo en la actualidad la colocación del DAI mediante cirugía menor en la zona subclavia del tórax (a nivel subcutáneo o subpectoral), y el uso de electrodos endocavitarios.

Debido a su gran eficacia para interrumpir arritmias ventriculares, el DAI ha demostrado una reducción de la mortalidad por cualquier causa en la mayoría de los ensayos clínicos en los que se ha evaluado, tanto en pacientes en prevención secundaria (3-5), como en prevención primaria (6-10). Tras haberse impuesto manifiestamente sobre la terapia basada en fármacos antiarrítmicos que se venía realizando de forma clásica, el DAI actualmente se considera el tratamiento estándar para los pacientes en riesgo de muerte súbita arrítmica. Como consecuencia de los resultados de los ensayos clínicos, su indicación ha sido claramente establecida en las distintas guías de práctica clínica (11,12) y el número de implantes sigue creciendo anualmente tanto en Europa como en Estados Unidos (13).

1.1. Componentes del desfibrilador.

En la actualidad un DAI se compone de tres elementos básicos: el electrodo de estimulación/detección, la bobina o bobinas de desfibrilación y el generador (**FIGURA 1**). Los dos primeros elementos se integran en un único cable que se implanta por vía endocárdica en el ventrículo derecho. La capacidad del DAI para estimular permite mantener una frecuencia cardíaca mínima en caso de bradicardia (función marcapasos), y adicionalmente, sobreestimar taquicardias ventriculares con el fin de interrumpirlas sin necesidad de emplear descargas de alta energía, lo que se conoce como estimulación antitaquicardia (EAT). Las bobinas son electrodos de gran superficie situados a lo largo del cable del ventrículo derecho cuya finalidad es la de maximizar el flujo de corriente que se propaga a través del miocardio ventricular. El generador contiene la circuitería, la batería, los condensadores de alto voltaje que administran las descargas a través de las bobinas, y finalmente la carcasa, la cual puede formar parte activa del circuito de desfibrilación.

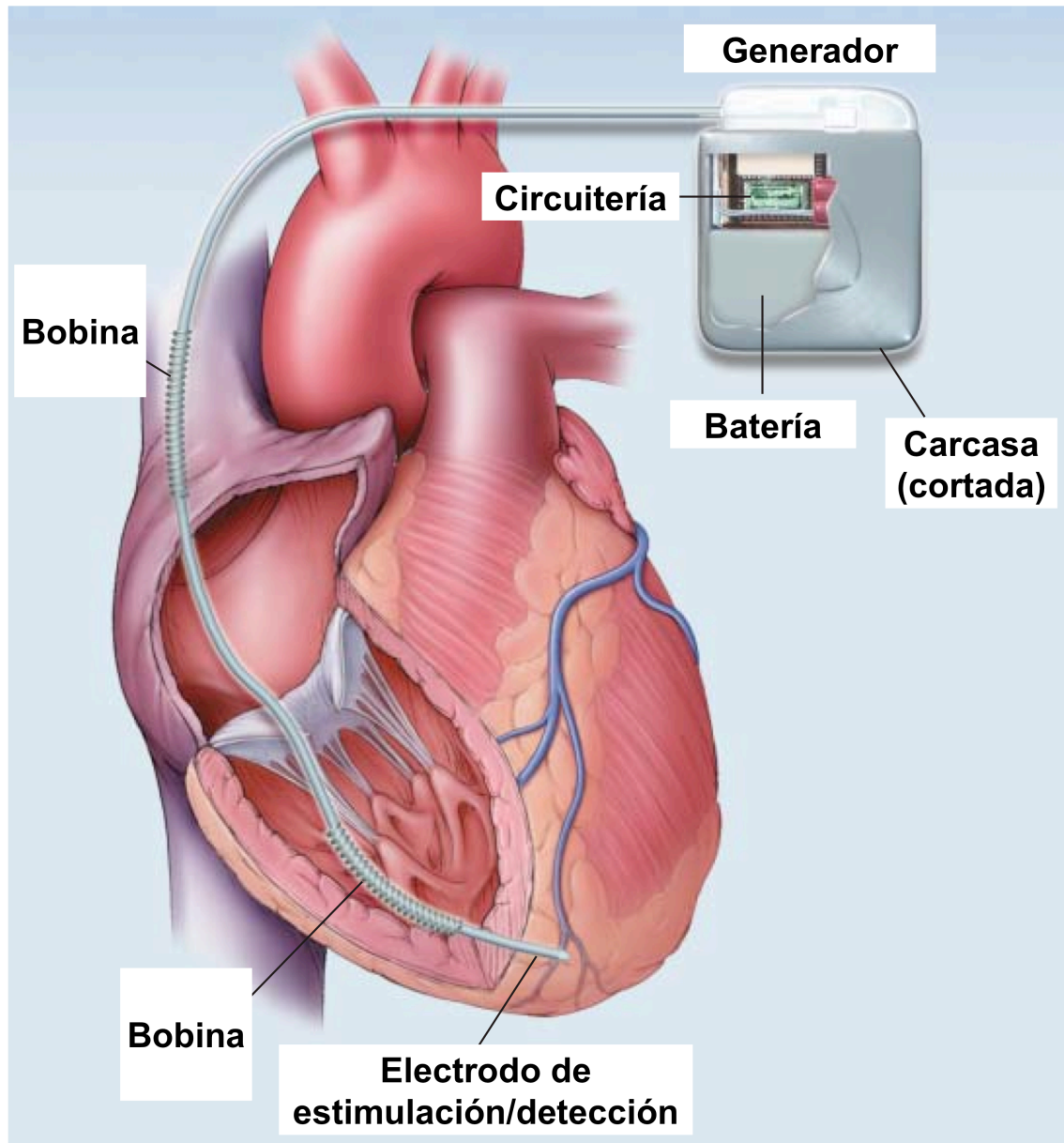


FIGURA 1. Componentes de un desfibrilador automático implantable. Modificado de la referencia (14).

1.2. Detección y tratamiento de arritmias ventriculares.

El sistema de detección integrado en el cable del DAI permite monitorizar de forma constante el latido ventricular. El análisis del ritmo se basa en la medida de la frecuencia cardiaca, de manera que si se sobrepasa cierto límite de frecuencia programable (por ejemplo, 180 latidos por minuto), el dispositivo interpreta que se ha iniciado una taquiarritmia ventricular. Si la arritmia se sostiene durante un número de latidos o de segundos predeterminado, el dispositivo inicia las terapias programadas para el rango de frecuencias en los que se encuentra la taquicardia, administrando EAT y/o descargas con el fin de interrumpir la taquicardia.

La EAT consiste en la estimulación ventricular a una frecuencia superior a la de la taquicardia. Es una técnica electrofisiológica estándar empleada para la interrupción de taquicardias ventricular monomórficas (15). La EAT no resulta dolorosa para el paciente ni precisa de la carga de los condensadores del dispositivo, lo que permite ser administrada de forma rápida. Sin embargo no siempre es efectiva, y en ocasiones puede acelerar la taquicardia o incluso degenerarla y provocar fibrilación ventricular. La EAT no es eficaz para tratar la fibrilación ventricular, por lo que suele programarse para tratar las arritmias ventriculares en un rango de frecuencia relativamente, donde suelen producirse las TV monomórficas.

Las descargas son corrientes de energía (entre 1 y 41 Julios) que se pueden liberar de forma sincronizada o no con el latido ventricular (cardioversión o desfibrilación respectivamente). Su eficacia para interrumpir cualquier arritmia ventricular es mayor que la de la EAT, pero precisan de la carga de los condensadores (lo supone un retraso en la administración de la terapia y un mayor consumo de batería) y resultan dolorosas para el paciente.

En muchas ocasiones, la frecuencia de arritmias supraventriculares puede solaparse con los rangos de frecuencia programados para la detección de TV o de fibrilación ventricular. En estos casos, el dispositivo puede administrar terapias para este tipo de arritmias, denominadas terapias inapropiadas. Para evitar esta

eventualidad, los DAI actuales disponen de una serie de algoritmos dirigidos a tratar de discriminar las arritmias ventriculares de las supraventriculares. Por otra parte, los episodios detectados por el DAI son registrados y almacenados en el dispositivo, lo que permite al personal médico realizar un análisis a posteriori de las terapias administradas por el dispositivo.

La **FIGURA 2** muestra dos ejemplos de arritmias ventriculares y tratadas adecuadamente mediante EAT y mediante una descarga de alta energía.

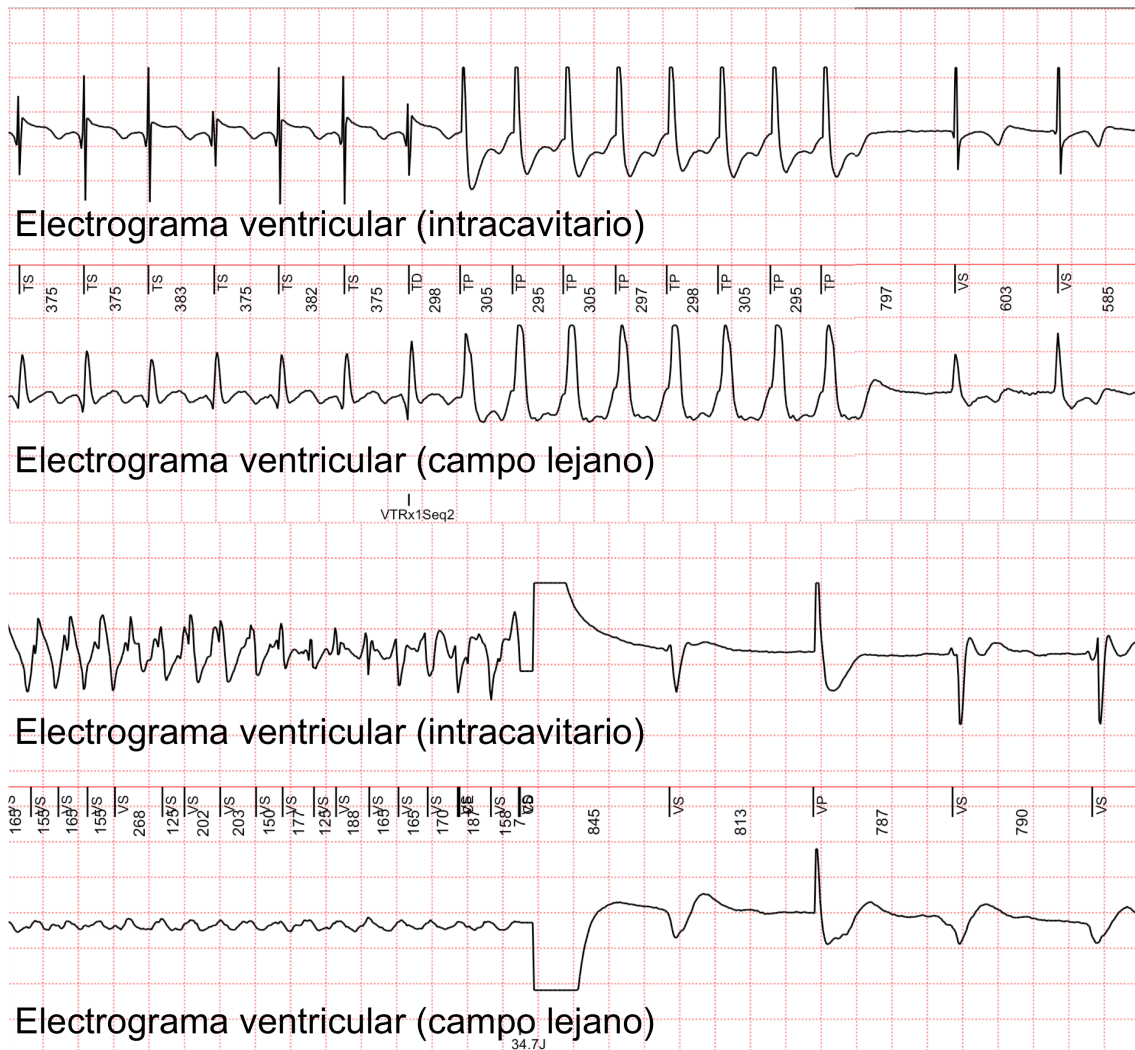


FIGURA 2. Registros almacenados en un desfibrilador, donde se observan los dos tipos de terapias disponibles para el tratamiento de las arritmias ventriculares. En el registro superior, se observa una taquicardia ventricular monomórfica que, tras los primeros 7 latidos, es interrumpida por una ráfaga de 8 impulsos administrados con una longitud de ciclo inferior a la de la taquicardia, saliendo en ritmo sinusal. En el registro inferior, un episodio de fibrilación ventricular se interrumpe con una descarga de alta energía (34,7 Julios).

1.3. Funciones adicionales del desfibrilador.

Hoy en día los DAI presentan una serie de herramientas diagnósticas y terapéuticas que no están directamente relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de las arritmias ventriculares, sino que van enfocadas a otros aspectos de la enfermedad cardiovascular.

1.3.1. Función marcapasos.

Los primeros DAI no disponían de un módulo marcapasos, de manera que si un paciente tenía indicación de DAI y de estimulación debía someterse al implante de ambos dispositivos (DAI y marcapasos) por separado. Fue en el año 1989 cuando se incorporó por primera vez la función marcapasos a un DAI.

En la actualidad, todos los modelos de DAI tienen incorporada la función de estimulación antibradicardia propia de los marcapasos. Esto es debido a que entre el 10 y el 30% de los pacientes con DAI tienen también indicación de estimulación antibradicardia. (16,17). La función marcapasos de los DAI además de dar respuesta a las necesidades convencionales de estimulación, protege de los síntomas relacionados con las bradiarritmias que pueden producirse inmediatamente después de una descarga.

Los marcapasos a su vez, han ido desarrollando una serie de herramientas, las cuales se han ido incorporando a la función marcapasos de los DAI. Entre ellas, destacan:

- Estimulación mediante respuesta en frecuencia (ERF). Es la capacidad del dispositivo para adaptar la frecuencia de la estimulación con el fin de adaptar la frecuencia cardiaca a la demandas metabólicas del paciente (por ejemplo, durante el ejercicio físico). La ERF requiere la incorporación de sistemas que permitan detectar este aumento de la actividad y/o de las demandas metabólicas, llamados biosensores. En el apartado 6 de esta introducción, se detalla específicamente el funcionamiento de los biosensores así como la

evidencia científica disponible relacionada con la ERF, tanto en pacientes con marcapasos como en pacientes con DAI.

- Detección de arritmias auriculares (AA) y cambio automático del modo de estimulación (CAME). La detección de AA únicamente es posible en los marcapasos o DAI que cuentan con un electrodo en la aurícula derecha (dispositivos bicamerales o tricamerales). El funcionamiento de los sistemas de detección de AA se explica con detalle en el apartado 4 de esta introducción. Cuando un marcapasos o un DAI reconoce que la frecuencia auricular corresponde a un episodio de taquiarritmia y no a una elevación fisiológica de la frecuencia, en lugar de acelerar la estimulación ventricular a la frecuencia determinada por la AA (o por el límite superior de frecuencia de estimulación programado, si éste es menor que la frecuencia determinada por la AA), realiza automáticamente un CAME y deja de sincronizar los impulsos ventriculares con los auriculares temporalmente hasta que se restaura el ritmo normal. La activación del CAME mejora la capacidad de ejercicio y disminuye los síntomas en los pacientes portadores de marcapasos con historia de AA (18). El número de CAME y la duración de los mismos es un indicador de la aparición de AA por lo que son en sí mismos una herramienta diagnóstica para la medir la cuantía y el tiempo que duran los episodios de AA.
- Algoritmos para minimizar la estimulación ventricular derecha. La estimulación convencional en el ventrículo derecho ha demostrado producir una serie de efectos adversos que incluyen un aumento de la incidencia de fibrilación auricular (FA), de los ingresos por insuficiencia cardiaca y de la mortalidad; tanto en los pacientes portadores de marcapasos como en los portadores de DAI (19,20). Por este motivo, en los marcapasos y DAI bicamerales existe la posibilidad de activar una serie de algoritmos para favorecer en la medida de lo posible la conducción aurículo-ventricular (AV) del paciente y reducir así el porcentaje de estimulación ventricular. Existen dos tipos de algoritmos diseñados para favorecer la conducción AV intrínseca en los momentos en los que ésta se encuentra preservada, disminuyendo así el porcentaje de estimulación del ventrículo derecho:

- Los algoritmos de búsqueda del intervalo AV. El dispositivo alarga progresivamente el intervalo AV durante una serie de ciclos, manteniendo la estimulación con un intervalo AV, si es posible, lo suficientemente largo para permitir la conducción intrínseca. En pacientes con marcapasos estos algoritmos han demostrado una reducción del porcentaje estimulación ventricular entre el 69 y el 90% (21-24). En el ensayo INTRINSIC RV, se compara la estimulación bicameral (DDDR a 60-130 LPM) con la activación de un algoritmo de búsqueda frente a la estimulación ventricular de seguridad a 40 latidos por minuto (lpm) en pacientes con DAI. El algoritmo demostró ser no inferior a la estimulación ventricular de seguridad en cuanto a mortalidad e ingresos por insuficiencia cardiaca (25).
- Los algoritmos de estimulación auricular con cambio de modo a estimulación doble cámara. Básicamente estimulan en modo AAI (estimulación auricular a demanda), pero cuando detectan que cierto número de ondas P no se han conducido a los ventrículos, cambian a modo DDD (estimulación secuencial doble cámara a demanda). Tras una serie de latidos auriculares consecutivos conducidos de forma normal al ventrículo a través el sistema específico, el marcapasos regresa de nuevo al modo AAI. Evaluado en pacientes con marcapasos, este sistema ha demostrado una reducción del 99% en la estimulación ventricular derecha en pacientes con disfunción sinusal y del 60% en pacientes con bloqueo AV (26). Este tipo de algoritmos ha sido utilizado de forma segura en pacientes con DAI (27), si bien no hay clara evidencia sobre el beneficio clínico en este tipo de pacientes (28).

1.3.2. Prevención y tratamiento de arritmias auriculares.

En los marcapasos con cable en la aurícula derecha, se han ido incorporando una serie de funciones dirigidas a prevenir y a tratar las AA. En función de si actúan antes o después del inicio de la arritmia, estos algoritmos se

dividen en dos grupos: algoritmos de estimulación preventivos (AEP) y algoritmos terapéuticos o de terminación, basados en la sobreestimulación de la aurícula durante los episodios de arritmia (EAT auricular).

La aplicación de estos algoritmos en la práctica clínica no ha mostrado resultados concluyentes, aunque en general se puede considerar segura en pacientes con marcapasos, debido en parte a que en la mayoría de los estudios donde se han evaluado el número de pacientes es bajo y los periodos de seguimiento son cortos. Aunque la interpretación de los resultados de estos estudios es compleja debido a importantes diferencias en la metodología empleada, globalmente parecen mostrar una tendencia favorable en poblaciones seleccionadas de pacientes.

La evidencia sobre el beneficio de estas herramientas en los pacientes con DAI es aun más escasa debido a la práctica ausencia de estudios en esta población. A pesar de ello, los AEP y los algoritmos de terminación de AA se han incorporado paulatinamente a la mayoría de los DAI bicamerales y tricamerales actuales.

En el apartado 5 de la introducción, se describe el funcionamiento de este tipo de algoritmos, se analiza cual es la evidencia disponible en su empleo en la práctica clínica, y se exponen las áreas de incertidumbre en el empleo de estos algoritmos, tanto en pacientes con marcapasos como en pacientes con DAI.

1.3.3. Terapia de resincronización cardíaca.

En ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca, existe una activación anormal del ventrículo izquierdo que se manifiesta electrocardiográficamente en un incremento de la duración normal del QRS (debido a la existencia de bloqueo de rama izquierda en la mayoría de los casos). Esto da lugar a la presencia de asincronía mecánica, lo que conlleva una reducción del tiempo de llenado del ventrículo izquierdo, una reducción del volumen sistólico y un aumento de la insuficiencia mitral, lo que globalmente reduce la eficiencia como bomba del ventrículo izquierdo (29).

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es una forma específica de estimulación desarrollada desde los años 90 para el tratamiento de este tipo de pacientes. Requiere el implante de un cable adicional en el ventrículo izquierdo, que se realiza habitualmente por vía endocárdica (a través del sistema venoso coronario) y en ciertos casos por vía epicárdica (mediante toracotomía).

Distintos ensayos clínicos han demostrado beneficios en la capacidad funcional, la función sistólica, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y en la mortalidad de la TRC en los pacientes con disfunción sistólica grave, QRS ancho, y tratamiento farmacológico óptimo (9,30-34). Esta evidencia ha permitido otorgar a la TRC una indicación clase IA en las guías para los pacientes en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA) para reducción de morbilidad y mortalidad (35).

La TRC puede incorporarse tanto a los marcapasos como a los DAI, pero dado el riesgo de muerte súbita inherente a los pacientes que tienen indicación de TRC, esta terapia está asociada con mucha mayor frecuencia a los DAI que a los marcapasos.

1.3.4. Monitorización de la insuficiencia cardíaca.

El uso de los dispositivos cardiovasculares implantables, especialmente los DAI, está ampliamente extendido en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca. Por este motivo, en los últimos años se han desarrollado herramientas que permiten monitorizar variables potencialmente relacionadas con agudizaciones de insuficiencia cardíaca, con el fin de tratar precozmente estos episodios y evitar el ingreso hospitalario del paciente.

Se han analizado muchas herramientas de medición, estando muchas de ellas aún en fase preclínica. Las más complejas requieren de elementos adicionales al generador y a los cables del DAI, como por ejemplo el implante de un sensor en la aurícula o el ventrículo izquierdo. Existen otros parámetros más sencillos, que se

encuentran disponibles en la mayoría de los DAI de última generación, entre los cuales destacan:

- Medición de la actividad del paciente. Se determina en base a la información obtenida por el biosensor, que estima la actividad en minutos/día. La actividad del paciente experimenta una reducción días antes de los episodios de descompensación de insuficiencia cardiaca, sin embargo, este parámetro tiene una sensibilidad y especificidad bajas (36).
- Variabilidad de la frecuencia cardiaca. La variabilidad de la frecuencia cardiaca es una medida que permite estimar el tono autonómico del paciente. La reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca tiene una sensibilidad del 70% en la predicción de hospitalización por insuficiencia cardiaca (36). Este parámetro no puede estimarse en pacientes en FA ni en aquellos con disfunción sinusal que tengan un porcentaje elevado de estimulación auricular.
- Impedancia intratorácica. La impedancia intratorácica es una medida que se obtiene a través de pequeños impulsos eléctricos entre el cable del ventrículo derecho y el generador. Existe una correlación inversa entre la impedancia intratorácica y el grado de congestión pulmonar. Esta reducción de la impedancia se produce en fases iniciales al desarrollo de síntomas en los episodios de descompensación de insuficiencia cardiaca (37), aunque su sensibilidad y especificidad son bajas, estando ambas en torno al 40% (38). El uso de alarmas acústicas de impedancia intratorácica que alertan al paciente cuando hay un aumento de líquido en el lecho pulmonar, ha demostrado reducir el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en un estudio aleatorizado con 552 pacientes (39).

La utilidad de estos parámetros es mayor cuando se utilizan de forma combinada entre ellos, y junto a otros datos ofrecidos por el dispositivo, que también son potenciales predictores de insuficiencia cardiaca (duración de los episodios de FA, frecuencia cardiaca durante los episodios de FA, frecuencia cardiaca nocturna, reducción de la estimulación biventricular en pacientes con

TRC, descargas del DAI, etc.). La combinación de estos elementos permite detectar con mayor precisión a los pacientes que van a tener un episodio de descompensación de insuficiencia cardiaca (40).

1.3.5. Monitorización remota.

Tanto los marcapasos como los DAI requieren un seguimiento rutinario periódico de cara comprobar que el dispositivo funciona adecuadamente, optimizar la programación, detectar precozmente posibles disfunciones, recabar información clínica de interés almacenada en el dispositivo (p.e: los porcentajes de estimulación o los episodios de arritmia ventricular almacenados). Este seguimiento ha requerido tradicionalmente el desplazamiento del paciente al centro hospitalario para la revisión.

Recientemente las compañías fabricantes han incorporado a los dispositivos las tecnologías de comunicación sin cable (vía *wifi*) y de transferencia de datos a través de internet para poder realizar el seguimiento del dispositivo de manera remota (también llamada domiciliaria).

La transferencia se realiza de forma automática, sin necesidad de que el paciente realice ninguna acción. Los datos transmitidos son similares a los que se obtienen en una revisión presencial. Las anomalías graves o potencialmente graves (p.e: los cambios bruscos en la impedancia del cable o descargas del DAI) son transmitidas con carácter urgente al centro responsable, mediante mensaje de texto o correo electrónico, lo que permite actuar precozmente.

La monitorización remota se realiza a través de una serie de elementos (véase **FIGURA 3**):

- Un marcapasos o DAI con capacidad de transmisión de datos vía *wifi*
- Un terminal de monitorización domiciliaria (transmisor)
- Un servidor que almacena los datos recibidos a través del transmisor por vía telefónica

- Una página web con acceso restringido, que permite al médico acceder a los datos almacenados en el servidor.

Las ventajas más inmediatas de esta forma de seguimiento son dos: por un lado evita al paciente la necesidad de acudir al hospital de forma rutinaria, y por otro permite detectar precozmente incidentes en el funcionamiento del dispositivo o en el ritmo del paciente (mediante el envío de “alertas” al equipo médico encargado del seguimiento). El ensayo clínico CONNECT, que aleatorizó a 1.997 pacientes con DAI a un seguimiento remoto frente a un seguimiento convencional, demostró un acortamiento en el tiempo entre la aparición de un evento adverso y la realización de una decisión clínica (41). Otro estudio, el ensayo TRUST, de diseño similar, obtuvo unos resultados que transcurren en la misma línea (42). Sin embargo, ninguno de los dos estudios ha demostrado que la monitorización remota se traduzca en una reducción en el número de visitas no programadas, visitas a urgencias, hospitalización o mortalidad.

Por otra lado, la posibilidad de almacenar los datos del seguimiento de los pacientes en un servidor, permite acceder globalmente a este tipo de información de forma ordenada y sistemática, facilitando en gran medida la investigación clínica basada en los dispositivos para el manejo del ritmo cardíaco.

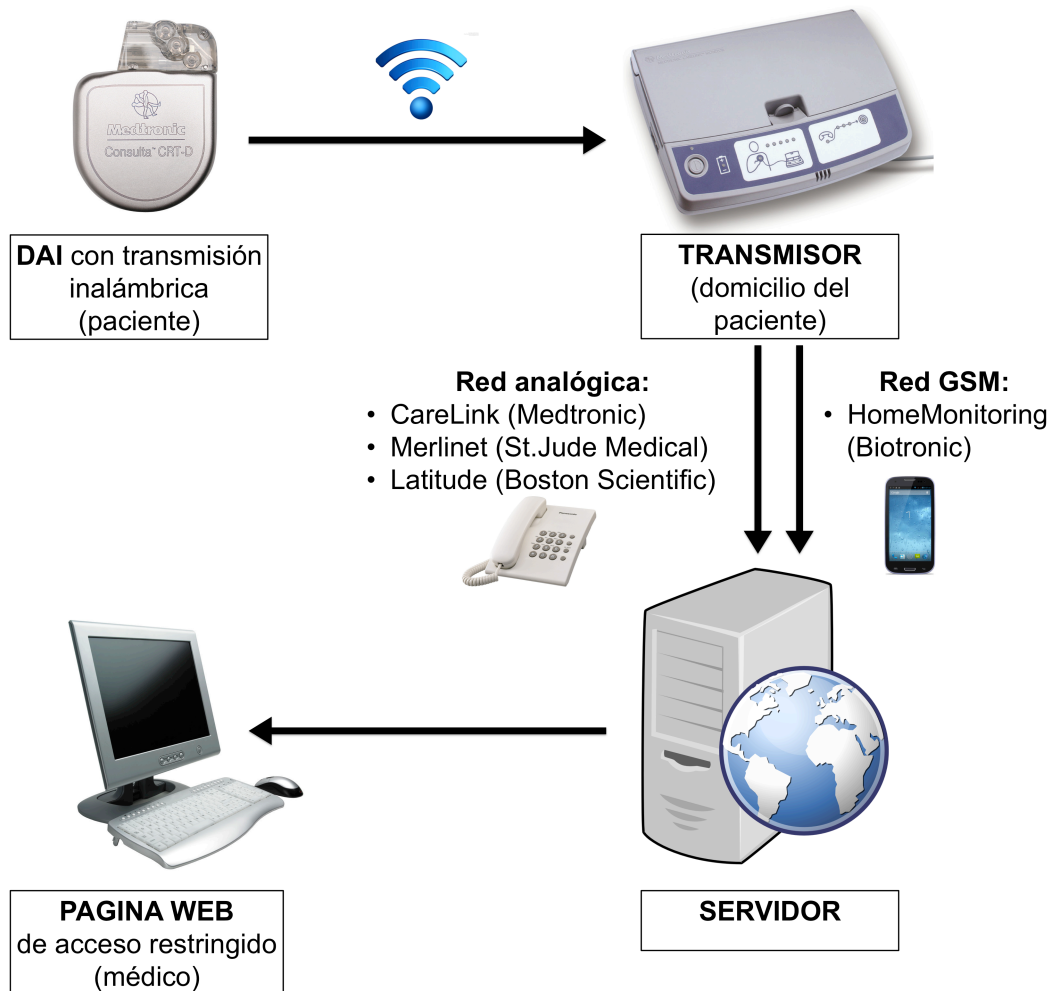


FIGURA 3. Elementos de un sistema de monitorización remota. Se muestran los tipos de redes (fija o móvil) utilizadas por las diferentes compañías. DAI: desfibrilador automático implantable.

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en humanos. Se caracteriza por la activación rápida e irregular de las aurículas, lo que determina la pérdida de la contracción auricular. La FA se asocia al desarrollo de fenómenos tromboembólicos debido fundamentalmente a la estasis de sangre en las aurículas secundaria a la pérdida de la contracción auricular. Se producen asimismo procesos inflamatorios a nivel del endotelio auricular que contribuyen a la formación de trombos (43).

Se estima que la FA afecta aproximadamente al 1-2% de la población (44), lo que se traduce 6 millones de pacientes en Europa y a 2,3 millones en Estados Unidos (45). La incidencia de FA se ha ido incrementando en las últimas décadas debido al aumento de la prevalencia de los factores predisponentes al desarrollo de la misma (diabetes, obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, etc.) y sobre todo debido al progresivo envejecimiento de la población. Dada su elevada prevalencia e incidencia, la FA es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en la población, estimándose que multiplica por 5 el riesgo de ictus (46) y por 1,5-1,9 la mortalidad (47).

De acuerdo a las guías europeas de manejo de la FA, esta arritmia puede clasificarse en función de su presentación clínica en FA paroxística, FA persistente y FA permanente (48). La FA paroxística se define como el episodio de FA que termina de forma espontánea en los primeros 7 días, en contraposición a la FA persistente, que dura más de 7 días o que se interrumpe mediante cardioversión eléctrica o farmacológica y a la FA permanente, en la que el paciente se mantiene de forma crónica en fibrilación ya sea por decisión médica o por fracaso de las medidas dirigidas a restaurar y/o mantener el ritmo sinusal.

La fisiopatología de la FA es enormemente compleja, ya que en su desarrollo intervienen múltiples trastornos a distintos niveles (genético, molecular, celular, tisular, autonómico, hormonal...); y que muestran una interrelación heterogénea

en los distintos procesos patológicos que afectan a las aurículas. La FA se entiende como una consecuencia final común a dichos trastornos. Por lo tanto, la FA no puede explicarse, al menos actualmente, con un único modelo fisiopatológico.

2.1. Perspectiva histórica.

A lo largo de casi un siglo se han ido postulando los diversos mecanismos o procesos implicados en el desarrollo de FA. Ya en el año 1924, Garrey realiza una revisión de las primeras teorías desarrolladas para explicar la FA a pesar de los primitivos métodos disponibles en esa época (49). En esta revisión se describe que la FA se mantiene por tres posibles hipótesis: 1) la presencia focos ectópicos múltiples o de un foco único con conducción fibrilatoria al resto de la aurícula (la conducción fibrilatoria se produce por el fraccionamiento de la actividad eléctrica de alta frecuencia y su desorganización en el tejido circundante, que no puede mantener una conducción 1:1 con respecto al foco o circuito inicial), 2) un circuito de reentrada (denominado “onda madre”) con conducción fibrilatoria o 3) múltiples circuitos simultáneos de reentrada funcional. Sorprendentemente, estos conceptos siguen estando vigentes casi 100 años después en el debate actual sobre la fisiopatología de la FA.

No fue hasta 40 años después (1964) cuando Moe *et al.* publican el primer modelo matemático informatizado, en el que se establece que la FA se basa en la reentrada funcional de múltiples frentes de onda que se desplazarían aleatoriamente a lo largo del tejido auricular excitable (50). Según esta teoría, que fue dominante durante casi treinta años, la FA se mantiene por la continua aniquilación y creación de dichos frentes de onda. Este modelo fue refrendado experimentalmente por Allesie en 1977 utilizando preparaciones con aurículas de conejo (51), donde desarrolló la teoría del “circuito guía”, según el cual es posible el mantenimiento de reentrada funcional sin necesidad de la existencia de obstáculos anatómicos, necesarios para explicar el mecanismo clásico de la reentrada.

Posteriormente en 1978, Coumel y Attuel destacaron por primera vez el papel del sistema nervioso autónomo en la FA en humanos (52), mostrando una serie de pacientes en los que la FA venía precedida de una deceleración de la frecuencia cardíaca debida a episodios de hipertonía vagal. En dichos episodios se produciría un alargamiento del periodo refractario no homogéneo en las distintas

partes de la aurícula, que favorecería la reentrada.

El conocimiento del origen de la FA creció exponencialmente a raíz de la trascendental observación de Wijffels en 1995 a partir de estudios experimentales en cabras: “la FA favorece la FA” (“*AF begets AF*”) (53). Este autor demostró en modelos bovinos que cuanto más tiempo duraban los episodios de FA más fácil era inducirlos nuevamente y más se sostenían en el tiempo. A raíz de estos hallazgos, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios experimentales y clínicos en donde ha sido demostrado que la FA induce alteraciones en las propiedades auriculares que ayudan a perpetuarla, fenómeno denominado “remodelado eléctrico”.

Los principales cambios relacionados con el remodelado eléctrico son el acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario auricular y la pérdida de la adaptación del potencial de acción y del periodo refractario a las frecuencias rápidas. En esta línea, Morillo describe un modelo experimental para el desarrollo de FA sostenida basado en la sobreestimulación auricular crónica en perros (54). La reducción de la duración del potencial de acción y la pérdida de la adaptación del mismo a las frecuencias rápidas en los modelos de FA experimental fueron explicados a nivel iónico por el grupo de Nattel y se resumen en una reducción en la corriente de los canales de calcio tipo L (I_{CaL}) y de las corrientes de salida transitorias de potasio (I_{to}) (55). Estos trabajos fueron claves para el desarrollo del concepto de remodelado auricular que se ha convertido en una de las bases más importantes para entender la fisiopatología de la FA.

El siguiente hito en el conocimiento de la FA tiene lugar en 1998, cuando Haissaguerre et al. describen el papel de las venas pulmonares en el desarrollo de la FA en humanos, y como la ablación de los focos ectópicos originados en las venas permite prevenir la aparición de nuevos episodios de FA (56). De este modo, la hipótesis del mecanismo focal volvió a cobrar protagonismo frente a la teoría clásica de los frentes de onda múltiples.

Poco después surgieron los trabajos del grupo de Jalife, quienes aplicando

los conceptos de ondas espirales y rotores a la fisiopatología de la FA, desarrollaron la hipótesis de los rotores como fenómenos clave en el mantenimiento de la arritmia (57). Mediante técnicas de mapeo óptico, se postula que la FA se mantiene por la existencia de uno o varios rotores (o vórtices), que activan localmente el tejido a alta frecuencia y da lugar a conducción fibrilatoria al resto de las aurículas. Estos rotores se encuentran anclados frecuentemente en la desembocadura de las venas pulmonares y en la pared posterior de la aurícula izquierda, lo cual parece deberse a la distinta distribución de los canales iónicos (mayor densidad de IKr) que hacen que los períodos refractarios en estas zonas sean especialmente cortos en estas zonas, favoreciendo la reentradas.

En este siglo, las líneas de investigación sobre los mecanismos subyacentes a la FA se ha diversificado enormemente. Se ha descrito en estos años el papel de múltiples procesos relacionados con el estrés oxidativo en el desarrollo de la FA (58). Se han conocido diversos factores genéticos asociados al desarrollo de FA familiar, destacando la mutación del gen KCNQ1 que da lugar a una ganancia de función de la corriente rectificadora lenta de potasio (IKs), produciendo una repolarización auricular más rápida y facilitando así la reentrada (59).

Aunque fibrosis miocárdica se ha reconocido clásicamente como un marcador asociado al desarrollo de FA debido a las alteraciones de conducción local y anisotropía que implica (60), ha sido en los últimos años cuando han proliferado los trabajos dirigidos a cuantificar y analizar la distribución de la fibrosis en las aurículas, enfatizando en esta línea el trabajo del grupo de Marrouche (61), quienes describen un nuevo método para detectar y cuantificar zonas de escara en la aurícula izquierda mediante realce tardío con gadolinio en resonancia magnética.

Por último, cabe destacar el desarrollo de las técnicas de mapeo no invasivas mediante el uso de sistemas de múltiples electrodos cutáneos, para la caracterización de los patrones de activación epicárdica de la FA (62), que vienen a sustituir a los sistemas de mapeo tradicionales basados en el contacto directo de electrodos en la aurícula izquierda, y que sin duda permitirán profundizar en la

comprensión de los distintos tipos de FA en humanos.

2.2. Mecanismos implicados en el mantenimiento de la fibrilación auricular.

Se han elucubrado distintos mecanismos por los cuales la aurícula es capaz de mantener una actividad rápida y e irregular de forma sostenida en el tiempo. Ninguno de ellos puede explicar por si solo el mantenimiento de la FA en todos los modelos experimentales ni en todos los pacientes, por lo que posiblemente estos mecanismos se alternen o se combinen en los distintos tipos de FA. Las principales hipótesis sobre el mantenimiento de la FA se detallan a continuación. Véase **FIGURA 4.**

2.2.1. Actividad ectópica focal.

La actividad ectópica focal puede producirse como consecuencia de diversos mecanismos. Los fenómenos de automatismo anormal provocan se producen por una aceleración de la pendiente de la fase 4 de células de trabajo da lugar a una descarga ectópica de impulsos. La actividad focal desencadenada se debe a postdespolarizaciones del potencial de acción (o postpotenciales) que activan corrientes de entrada de células en reposo e inician una actividad ectópica rápida. Debido a que el potencial de acción en las aurículas es corto con respecto al de los, ventrículos, en el caso de la FA la mayoría de estos postpotenciales se producen en la fase de reposo del potencial de acción, denominándose postpotenciales tardíos. Los postpotenciales tardíos se producen cuando existe una sobrecarga de calcio intracelular que da lugar a la activación de corrientes despolarizantes dependientes de este ion, como el intercambiador sodio/calcio.

Sherf demostró que era posible inducir FA mediante la aplicación de aconitina en la punta de la orejuela auricular, dando lugar a una foco de disparo rápido que mantenía a la aurícula en FA. Esta arritmia se interrumpía inmediatamente después del clampaje de la orejuela (63). Aunque sería esperable que de una actividad focal surgiese un ritmo regular, los fenómenos de conducción fibrilatoria como consecuencias de las alteraciones de la conducción circundantes al foco ectópico explicaría la desorganización de la actividad eléctrica hacia un ritmo irregular.

A nivel clínico, la actividad focal originada en las venas pulmonares ha demostrado no solo ser un desencadenante de FA, sino también comportarse como un mantenedor de la misma en algunos pacientes, de acuerdo a las observaciones de Haissaguerre (56). Sin embargo, la actividad ectópica como responsable del mantenimiento de la FA se observa en una minoría de los pacientes.

2.2.2. Reentrada de circuito único.

La presencia de un circuito único reentrante estable es el mecanismo paradigmático del flutter auricular. Sin embargo, este tipo de circuitos podría dar lugar al mantenimiento de la FA cuando alrededor de un circuito reentrante de disparo rápido se producen barreras funcionales que impiden la conducción 1:1 al resto de las aurículas (que deriven en conducción fibrilatoria).

Existen estudios que en determinados modelos animales, donde tras actividad rápida y regular limitada en pequeñas áreas de la aurícula izquierda, postulan la reentrada de circuito único como responsable de FA (64). Como observación en la práctica clínica que apoya este mecanismo, es conocido que la ablación por radiofrecuencia del istmo cavotricuspideo como parte del circuito macrorreentrante en pacientes con flutter común previene la aparición de episodios de FA (65).

2.2.3. Reentrada de circuitos múltiples.

Según esta teoría, la FA se mantiene a través de varios circuitos reentrantes simultáneos cuya localización es variable a lo largo del tiempo. La capacidad del tejido auricular para mantener de forma simultánea un número suficiente de circuitos reentrantes es lo que permite sostener la arritmia.

Este tipo de circuitos, descritos inicialmente por Allesie (51), son reentradas funcionales cuya longitud de ciclo es la mínima necesaria para mantener la reentrada, y viene dada por el producto entre el periodo refractario y

la velocidad de conducción. En esta reentrada no existe un obstáculo anatómico, sino un núcleo central inexcitable por estar siempre en periodo refractario. Tampoco existe un gap excitable, por lo que la longitud del circuito es por tanto igual a la longitud de onda. El choque de la punta con la cola de activación produce una disminución de la velocidad de conducción que explica el mantenimiento de la actividad reentrante.

En base a esto, los periodos refractarios cortos y las velocidades de conducción lentas favorece la reentrada de circuitos múltiples, ya que se reduce al mínimo el tamaño del circuito y se facilita de esta manera que la aurícula albergue un número mayor de circuitos. Del mismo modo, el aumento del tamaño de las aurículas permite albergar mayor número de circuitos y por tanto facilita el mantenimiento de la FA. La heterogeneidad o dispersión de los periodos refractarios de la aurícula también favorece la reentrada de circuitos múltiples, debido a la variabilidad espacial de la conducción alrededor de un tejido refractario no homogéneo.

Una de las evidencias experimentales más importantes de la reentrada múltiple fue obtenida inicialmente al comprobar que compartimentando el tejido fibrilante en piezas más pequeñas, la FA termina de forma espontánea. Ello se traduce clínicamente en el desarrollo de técnicas quirúrgicas basadas en la división de las aurículas en compartimientos, denominados procedimientos de *Maze* ("laberinto"). La eficacia de este tipo de intervenciones apoyan el concepto de la reentrada de ondas múltiples (66).

El uso de fármacos que enlentecen la conducción, como los antiarrítmicos de clase Ic debería favorecer la reentrada de circuitos múltiples. Sin embargo es conocida la eficacia de este tipo de fármacos tanto en la interrupción como en la prevención de la FA (67), lo que en cierto modo confronta la visión clásica de la reentrada de circuitos múltiples.

2.2.4. Propagación en espiral: los rotores.

La teoría de los rotores es un modelo alternativo a la reentrada funcional clásica, que a diferencia de los anteriores, no precisa asumir la presencia de anisotropía en el medio (puede ser estable en medios homogéneos).

Los rotores se producirían como consecuencia de la curvatura del frente de onda, producido por el choque de dos frentes. Cuanto mayor es la curvatura mayor es la cantidad de tejido que tiene que despolarizar y menor es la velocidad de conducción, de manera que en el centro de la curva la velocidad de conducción tiende a cero, rodeándose un núcleo permanentemente excitable parcialmente despolarizado (no en periodo refractario, a diferencia de lo que ocurre en el circuito guía), por lo que sí existe un gap excitable. La duración del potencial de acción se hace menor en el núcleo rotor por paso electrotónico de corriente, acortándose así el periodo refractario en las zonas centrales.

En la teoría de los rotores se basan las técnicas de mapeo de las frecuencias dominantes durante FA. Según los datos publicados por Atienza, las zonas de máxima repetición son estables en cada paciente durante diferentes episodios de FA (68). La ablación de las áreas de frecuencias dominantes en los pacientes con FA paroxística, consideradas puntos de anclaje de rotores, ha demostrado ser no inferior al aislamiento eléctrico de las venas pulmonares (69).

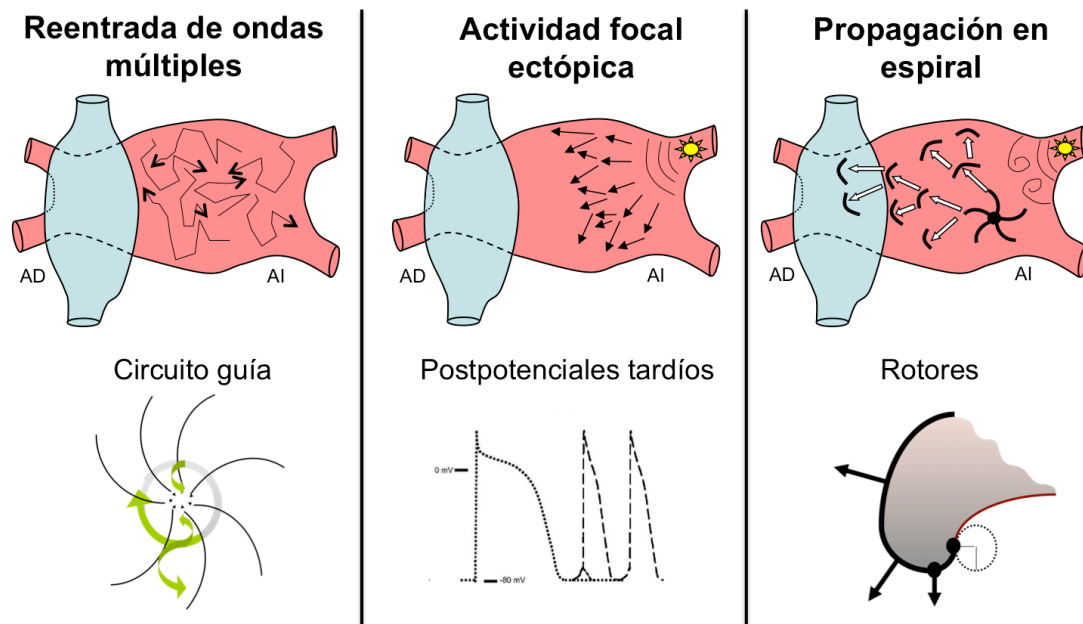


FIGURA 4. Principales teorías que explican los mecanismos de mantenimiento de la fibrilación auricular. Modificado de la referencia. (70)

2.3. Principales componentes del remodelado auricular asociado a la fibrilación auricular.

El remodelado auricular implicado directamente en el inicio y mantenimiento de la FA se produce básicamente a cuatro niveles: remodelado eléctrico, remodelado estructural, alteraciones en el manejo del calcio y disbalance autonómico. La interrelación entre estos componentes se resume en la **FIGURA 4**.

2.3.1. Remodelado eléctrico.

El remodelado eléctrico viene dado por los cambios en canales, bombas e intercambiadores iónicos que aparecen como causa y/o consecuencia de los episodios de FA. Los principales cambios descritos hasta el momento son: reducción de la corriente I_{CaL} , incremento de la corriente I_{K1} , incremento de la corriente de potasio activada por calcio y el remodelado de las uniones gap.

- Alteraciones en las corrientes del calcio.

Durante fase 2 de la despolarización del cardiomiocito, se produce una entrada primaria de calcio dentro de la célula a través de la corriente I_{CaL} (principal responsable de la fase de meseta del potencial de acción cardiaco), y secundariamente, esta entrada de calcio provoca una salida de calcio desde el retículo sarcoplásmico mediada por el receptor de la ryanodina ($RyR2$), lo que permite la contracción de la célula. La despolarización repetida y rápida de la célula provocada por la FA o por cualquier otro mecanismo, produce una sobrecarga de calcio intracelular. Como mecanismo de defensa ante esta sobrecarga, se produce dos fenómenos: 1) intercambio de calcio por iones de sodio a través del intercambiador sodio/calcio (NCX), lo que provoca una corriente de entrada durante la fase 4 y da lugar a pospotenciales tardíos; y 2) reducción de la transcripción de proteínas que codifican el canal lento del calcio, lo que se traduce en una reducción de la corriente I_{CaL} , y por tanto en un acortamiento de la duración del potencial de acción (71).

Por tanto, las alteraciones del metabolismo del calcio promovidas por la FA dan lugar a fenómenos de postpotenciales y al acortamiento de la duración del potencial de acción, que promueven fenómenos de reentrada.

- Alteraciones en las corrientes de potasio.

La FA provoca un incremento de la corriente de entrada rectificadora de potasio (I_{K1}), que determina el potencial de reposo y la parte terminal de la fase 3 de la repolarización y que juega un importante papel en el mantenimiento de la reentrada durante la FA. Se produce también una regulación al alza de otra corriente de entrada rectificadora: la corriente de potasio mediada por acetilcolina (I_{KACh}) implicada en el desarrollo de FA de origen vagal (72).

Por otra parte, la FA da lugar a un descenso de la corriente de salida transitoria de potasio presente durante la fase 1 del potencial de acción (I_{to}), cuya expresión predomina en el miocardio auricular (72).

- Remodelado de las uniones gap

Las uniones gap son las encargadas de facilitar el acoplamiento eléctrico de los cardiomiocitos, favoreciendo así la conducción entre ellos. La FA da lugar a una reducción en la expresión de proteínas como la conexina 43, presente en todas las células de trabajo o la conexina 40, presente fundamentalmente en la aurícula y en el tejido específico de conducción (73). En consecuencia se produce una distribución espacial heterogénea de las conexinas que produce obstáculos microscópicos para la conducción, facilitan la anisotropía y proporcionan el sustrato para la fragmentación de los frentes de onda. En este sentido, mutaciones de la conexina 40 se han asociado a casos de FA familiar (74).

2.3.2. Remodelado estructural.

La FA causa alteraciones en la ultraestructura de los miocitos auriculares

similares a las producidas en los miocitos ventriculares sometidos a hibernación en procesos de isquemia crónica. Estas alteraciones incluyen: hipertrofia, acúmulo de glucógeno perinuclear, miolisis, cambios en la morfología de las mitocondrias, fragmentación del retículo sarcoplásmico, y cambios en la cantidad y localización de proteínas estructurales celulares; todo ello da lugar a la dilatación de las aurículas. También se observan cambios degenerativos, como el desarrollo de fibrosis intersticial (54,75,76). Tanto la hipertrofia de los miocitos como la fibrosis intersticial aumentan el retraso en la propagación del estímulo en sentido transversal, produciendo anisotropía.

Estos cambios estructurales causados por la FA son consecuencia de la sobrecarga crónica de calcio y el estrés metabólico. Son más extensos y pronunciados en pacientes con edad avanzada (77) y en presencia de cardiopatía estructural (78).

2.3.3. Desequilibrio autonómico.

El sistema nervioso autónomo da lugar a alteraciones bioeléctricas que contribuyen tanto al inicio como al mantenimiento de la FA. Por un lado, la activación adrenérgica da lugar a un incremento de la probabilidad de apertura de I_{CaL} y de RyR2, favoreciendo la sobrecarga de calcio intracelular y el riesgo de postpotenciales tardíos (79). Por otra parte, la hipertonía vagal da lugar a un incremento desigual del periodo refractario en las aurículas mediado por activación de la I_{KACh} que favorece la reentrada (80).

2.3.4. Alteraciones en el manejo del calcio.

Como consecuencia del remodelado, los pacientes con FA persistente presentan alteraciones en el manejo del calcio que da lugar a fenómenos profibrilatorios producidos por actividad focal desencadenada relacionada con postpotenciales tardíos. Estos pacientes tienen un aumento de la probabilidad de apertura del receptor de la ryanodina y del intercambiador sodio/calcio, lo que conlleva un aumento del tamaño de los postpotenciales (81).

Aunque en los pacientes con FA de larga evolución parece más probable que el mantenimiento de la arritmia se base en la existencia de múltiples circuitos de reentrada, el aumento de la actividad ectópica focal puede contribuir a reiniciar la FA en los eventuales periodos en los que ésta se autolimita (o se interrumpa mediante cardioversión farmacológica o eléctrica).

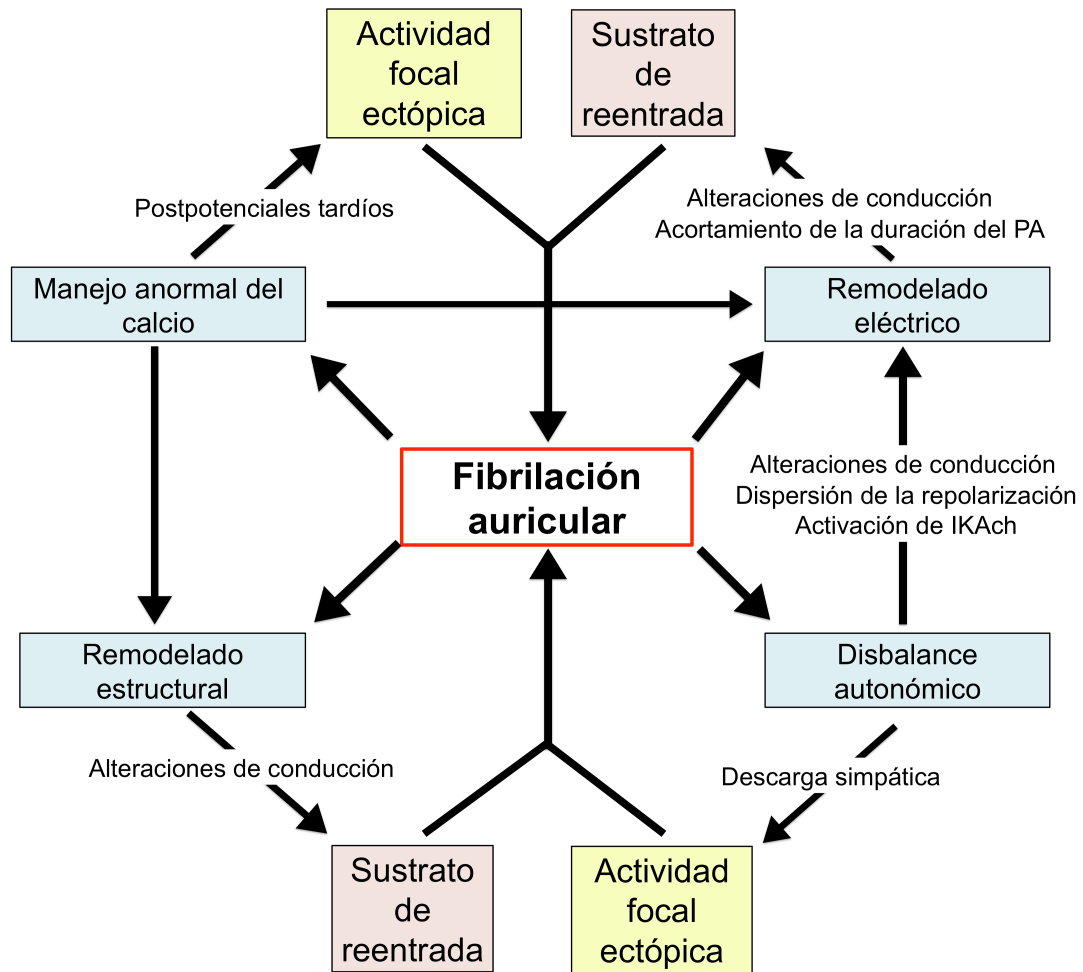


FIGURA 5. Interrelación entre los diferentes factores que contribuyen al inicio y/o mantenimiento de la fibrilación auricular. Se muestra como la fibrilación auricular es consecuencia y a la vez causa de los mecanismos implicados en el remodelado auricular. Modificado de la referencia (82).

3. FIBRLACIÓN AURICULAR EN LOS PACIENTES CON DESFIBRILADOR.

Los pacientes con DAI representan a una población con una alta prevalencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y de insuficiencia cardiaca. Las distintas formas de FA no solo inciden con mayor frecuencia en este tipo de pacientes, sino que conllevan una serie de consecuencias específicas. Entre ellas destacan la progresión y descompensación de la insuficiencia cardiaca, la correlación con la aparición de arritmias ventriculares (y en consecuencia, con terapias apropiadas del DAI), o la aplicación de terapias del DAI como consecuencia de la aceleración de la frecuencia cardiaca producida por la conducción rápida de la FA a los ventrículos (terapias inapropiadas).

3.1. Prevalencia e incidencia de fibrilación auricular en los pacientes con desfibrilador.

Los datos sobre prevalencia de antecedentes de FA se obtienen de los diferentes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia del DAI en distintas poblaciones, así como de diversos registros. Los estudios que ofrecen datos sobre incidencia de episodios de FA “clínicos” (es decir, detectados por pruebas electrocardiográficas en el seguimiento rutinario) en este tipo de pacientes son más escasos. Los estudios sobre la incidencia de episodios de FA) detectada en los pacientes con DAI, se explican con detenimiento en el **apartado 4**.

De los ensayos clásicos de prevención secundaria de arritmias ventriculares (AVID, CIDS y CASH), sólo el primero de ellos aporta la prevalencia de antecedentes de FA en la población estudiada. Se trata de un ensayo que demostró la superioridad del DAI en términos de supervivencia global frente a tratamiento antiarrítmico en pacientes resucitados de una parada cardiaca por fibrilación ventricular, o con taquicardia ventricular mal tolerada hemodinámicamente asociada a una fracción de eyección igual o menor del 40%. La prevalencia de FA (y/o flutter auricular) fue del 21% de los pacientes en el grupo aleatorizado a DAI y del 26% en el grupo con antiarrítmicos (3).

En los estudios de prevención primaria, la prevalencia de FA parece variar en función de si se trata de pacientes con cardiopatía isquémica o de pacientes con miocardiopatía dilatada.

En ensayo DINAMIT, con pacientes isquémicos, la prevalencia de FA fue del 3,1% de los pacientes incluidos en el estudio (83). En el MADIT II, también realizado en pacientes isquémicos, dicha prevalencia alcanzó el 8,6% (8). La prevalencia fue más alta en los ensayos realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada: 15,7% en el AMIOVIRT (84) y hasta el 24,5% en el DEFINITE (85).

El estudio observacional prospectivo de Ryan y colaboradores, ofrece información adicional con respecto a la prevalencia de FA en los pacientes con indicación convencional de DAI. Además de ofrecer el dato de prevalencia global de FA (28% de los 321 pacientes estudiados), se distingue entre FA paroxística (15%) y FA persistente o permanente (13%). Los pacientes con antecedentes de FA tenían una edad mayor y padecían más cardiopatía valvular y miocardiopatía dilatada que los pacientes en ritmo sinusal (86).

En un análisis retrospectivo a 5 años de pacientes sometidos a implante de DAI en la Clínica Mayo se reporta una prevalencia de FA paroxística (24,5%) y de FA persistente/permanente (6,7%). En este estudio, la incidencia de FA fue de 3,5% de pacientes/año: 2,6% pacientes/año tuvieron un primer episodio de FA paroxística y 0,8% pacientes/año desarrollaron FA persistente/permanente (16). En un subestudio del ensayo MADIT II, la incidencia de nuevos episodios de FA fue del 6% en los dos años de seguimiento (87), lo que es concordante con los datos del registro de la Clínica Mayo.

En resumen, los pacientes con DAI tienen antecedentes de FA en cualquiera de sus formas clínicas en aproximadamente un 20-25% de los casos (la prevalencia oscila en un rango entre el 3,1% y el 31%). De la información descrita anteriormente, se pueden extraer las siguientes conclusiones con respecto a la epidemiología de la FA en los pacientes con DAI:

- La prevalencia de FA es mayor en los registros que en los ensayos clínicos
- La prevalencia de FA es mayor en los pacientes con miocardiopatía dilatada que en los pacientes con cardiopatía isquémica.
- La prevalencia de FA probablemente es mayor en los pacientes en prevención secundaria.
- La FA paroxística parece ser más prevalente que la FA persistente o permanente
- La incidencia de nuevos episodios “clínicos” de FA está en torno al 3% de pacientes por año, si bien existen pocos datos en la literatura al respecto

3.2. Repercusión de la fibrilación auricular en la incidencia de terapias inapropiadas.

La función principal del DAI es el tratamiento de las arritmias ventriculares. La activación errónea del DAI para tratar arritmias de origen no ventricular, se denomina terapia inapropiada o espuria. Aunque cada día se van perfeccionando los algoritmos dirigidos a discriminar las arritmias ventriculares de las supraventriculares, las terapias inapropiadas siguen suponiendo una limitación importante en los pacientes con DAI.

La FA, como otras arritmias supraventriculares, puede producir terapias inapropiadas tanto de forma directa, como indirecta. Las terapias directas se producen cuando la FA da lugar a una respuesta ventricular tan rápida que sobrepasa la frecuencia cardiaca de corte establecida para administrar descargar. De forma indirecta, los episodios de FA puede desencadenar terapias inapropiadas (tanto EAT como choques) que sean proarrítmicas, provocando arritmias ventriculares que precisan, a su vez, nuevas terapias del dispositivo. En la **FIGURA 6**, se muestran ejemplos de terapias inapropiadas por FA.

En un subestudio del MADIT II se analizan los factores predictores de descargas inapropiadas. Este tipo de descargas se produjeron en el 11,5% de los

pacientes del estudio, y supuso hasta el 31,2% del total de descargas que se produjeron durante los dos años de seguimiento del ensayo. El antecedente de FA se asoció significativamente a la aparición de descargas inapropiadas (estuvo presente en el 18% de los pacientes que padecieron descargas inapropiadas frente al 7,4% de los que no las presentaron) (88). Analizado a la inversa, los pacientes con FA tuvieron un 25% de terapias de DAI inapropiadas, frente a un 12% de los pacientes en ritmo sinusal (87).

Por otra parte, la FA fue la situación que produjo mayor número de descargas inapropiadas (el 44% de las mismas), seguida de otras arritmias supraventriculares (36%) y la detección inadecuada de señales (20%) (88).

La proporción de pacientes con indicación convencional de DAI y antecedentes de FA que sufren terapias inapropiadas a dos años de seguimiento, es del 34% frente al 8% de los pacientes sin antecedentes de FA, según el registro del grupo de Ryan (86). De nuevo la FA fue la causa más frecuente de terapias inapropiadas (60% de las mismas).

En un análisis retrospectivo publicado por el grupo de Schaliij, se analiza el impacto en la aparición de terapias (apropiadas o no) y en la mortalidad en pacientes sin antecedentes de FA, con FA paroxística, persistente o permanente. Cualquier tipo de FA se asoció con la aparición de terapias inapropiadas, con una razón de probabilidad ajustada entre 2,5 y 2,9 (89).

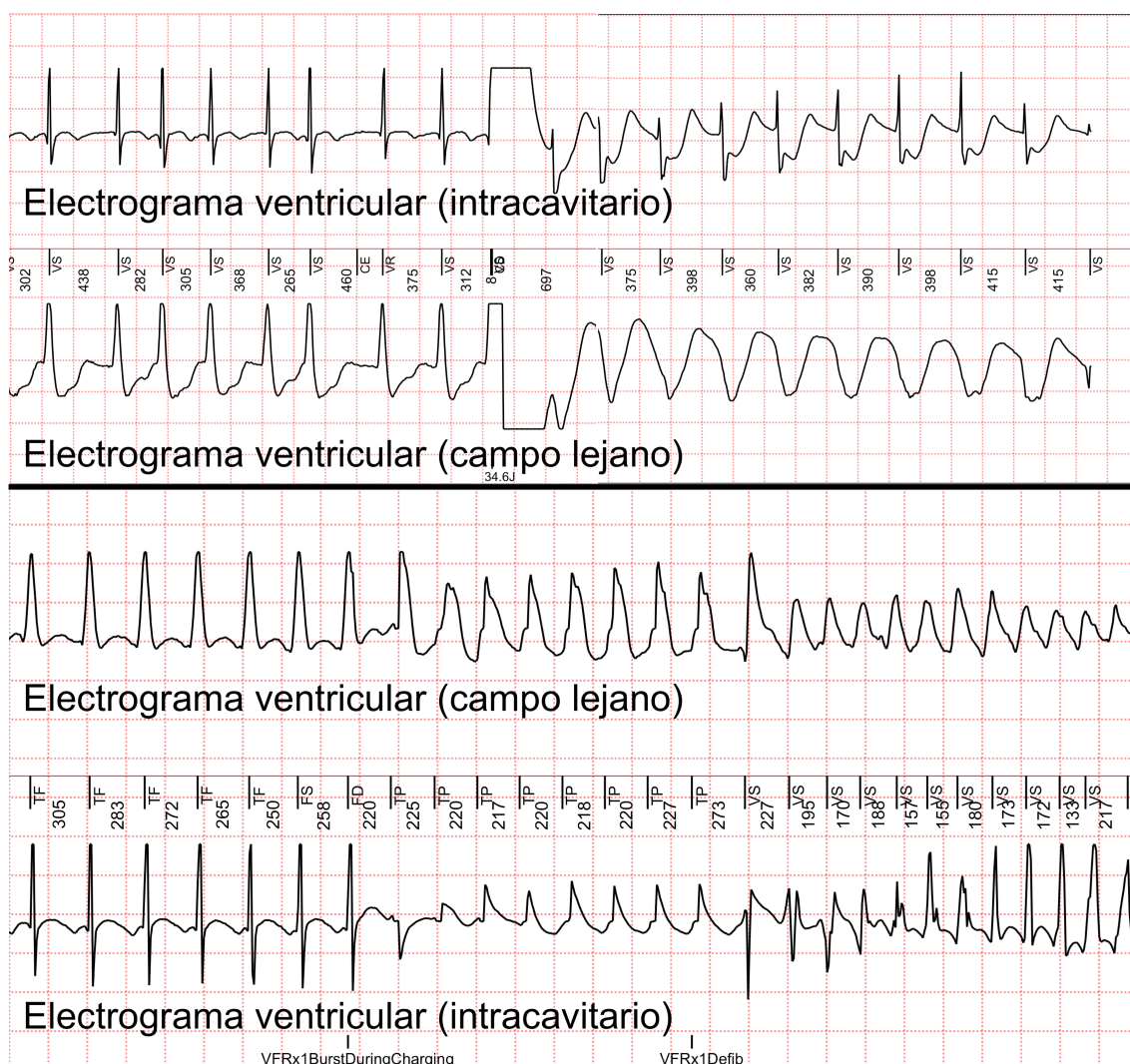


FIGURA 6. Registros que muestran diversas consecuencias directas de la fibrilación auricular en un desfibrilador. En el registro superior, se observa un episodio de frecuencia ventricular rápido que corresponde a fibrilación auricular, y que da lugar a una descarga inapropiada del desfibrilador (34,6J). En el registro inferior, un episodio de fibrilación auricular activa una ráfaga de estimulación antitaquicardia (previa a la carga de los condensadores), la cual produce proarritmia ventricular y en consecuencia un episodio de fibrilación ventricular.

3.3. Repercusión de la fibrilación auricular en la incidencia de terapias apropiadas

La presencia de FA se asocia, no solo con una mayor incidencia de terapias inapropiadas, sino también a un mayor número de terapias de DAI por arritmias ventriculares. En un subanálisis del estudio AVID, los antecedentes de AA de cualquier tipo se asociaron con un mayor riesgo de padecer arritmias ventriculares (90). En la serie de Ryan, los pacientes con historia de FA tuvieron 1,6 veces más terapias apropiadas del DAI que los que se mantenían en ritmo sinusal (86). Por último, en la serie del grupo de Schaliy, la FA permanente se asoció con la aparición de terapias apropiadas del DAI, pero no la FA paroxística ni la persistente (89).

En un interesante estudio prospectivo se observa una incidencia mayor de terapias apropiadas de DAI en los pacientes con FA persistente con respecto a aquellos en ritmo sinusal. La terapia vino precedida de ciclos “corto-largo-corto” más frecuentemente en los pacientes en FA que en aquellos en ritmo sinusal, sin embargo la frecuencia cardiaca media previa a la terapia fue similar en ambos grupos (91). Estos datos apuntan a que es fundamentalmente la activación irregular de los ventrículos y no la respuesta ventricular rápida la que determina la proarritmia ventricular asociada a la FA. En la **FIGURA 7** se muestra el inicio de una taquicardia ventricular en el seno de un episodio de FA, a raíz de una secuencia de latidos irregulares (ciclos “largo-corto”).

Por otra parte, la presencia de FA implica una mayor progresión de la cardiopatía de base y de la insuficiencia cardiaca, lo que explica también una mayor incidencia de arritmias ventriculares en este grupo de pacientes.

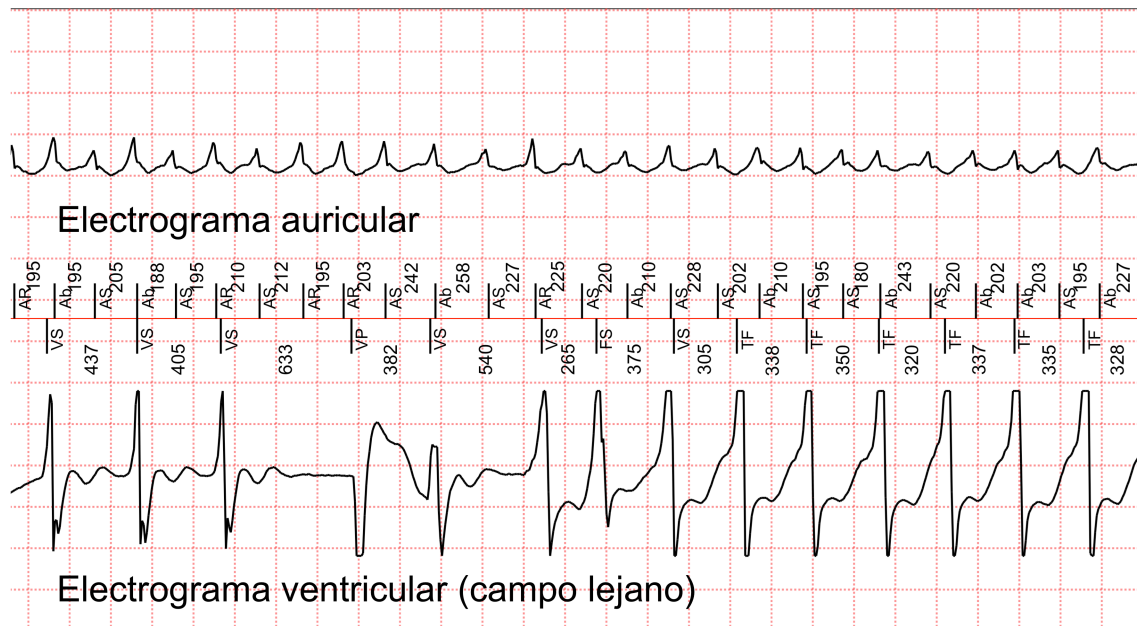


FIGURA 7. Episodio de fibrilación auricular almacenado en un desfibrilador. Se inicia un episodio de taquicardia ventricular monomórfica en relación a un ciclo “largo-corto”, producido por un latido ventricular estimulado (cuarto latido) en el seno de un enlentecimiento de la conducción aurículo-ventricular.

3.4. La fibrilación auricular como factor pronóstico en los pacientes con desfibrilador.

Aunque la FA se reconoce como un predictor de mortalidad en la población general, el papel de la FA en los pacientes con insuficiencia cardiaca como predictor independiente de mortalidad resulta controvertido actualmente. Mientras que en ciertos estudios, como el V-HeFT (Vasodilators in Heart Failure Trial) (92) o el COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) (93), no se ha identificado la FA como un factor independiente de mortalidad; en el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) (94) la FA fue un predictor tanto de mortalidad como de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Los resultados discordantes de estos estudios se deben probablemente al doble papel de la FA como causa y consecuencia de la insuficiencia cardiaca: en unas ocasiones la FA desencadena el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y en otras la arritmia viene dada como resultado de dicho empeoramiento (95). En la **FIGURA 8** esquematiza la asociación fisiopatológica entre la FA y la insuficiencia cardiaca.

Los pacientes con DAI constituyen una población aun más heterogénea que la de los pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que abarca desde el corazón estructuralmente normal (p.e: en el síndrome de Brugada) hasta la disfunción ventricular izquierda en fase terminal de cualquier etiología. Por ello, los escasos estudios que han evaluado el papel de la FA en pacientes con DAI se han hecho seleccionando diversas subpoblaciones, básicamente las de pacientes con cardiopatía isquémica o con miocardiopatía dilatada.

El incremento de mortalidad conocido de la FA en la población general, adquiere ciertas particularidades en los pacientes con DAI. Al tratarse de pacientes con cardiopatía estructural avanzada, la FA tiene un importante impacto en el desarrollo y progresión de la insuficiencia cardiaca en este tipo de pacientes. Por otra parte, el riesgo de ictus en este tipo de pacientes es alto, en primer lugar por una elevada prevalencia de factores de riesgo embólicos, y en segundo lugar porque las descargas del dispositivo en pacientes con FA que no estén adecuadamente anticoagulados pueden precipitar fenómenos tromboembólicos.

- Mortalidad en registros

En la serie de Ryan et al, que incluye a pacientes con DAI por disfunción sistólica tanto de origen isquémico como no isquémico, se encuentra una asociación entre el antecedente de FA y la hospitalización o la muerte por insuficiencia cardiaca (RR 3.12, 95% CI 1.30–7.48, P = 0.01) (86).

En otro análisis retrospectivo con 359 pacientes con indicación convencional de DAI, los pacientes que desarrollaron un primer episodio de FA durante el seguimiento (de 9,5 meses de media), tuvieron un riesgo relativo de mortalidad 5 veces mayor (96).

La serie que evalúa el impacto pronóstico de la FA en pacientes con DAI con mayor número de pacientes hasta la fecha es la del grupo de Schalij. La mortalidad, tras un seguimiento de 2,3 años fue el doble en pacientes con FA permanente. Sin embargo, la historia de FA persistente o paroxística no se relacionó con un incremento de la mortalidad (89).

- Mortalidad en ensayos clínicos

En los pacientes fallecidos del grupo sin DAI del estudio MADIT II, hubo una mayor prevalencia de FA (16% en el grupo de fallecidos frente al 7% en el grupo de supervivientes, $p < 0,01$). No hubo en cambio diferencias en el grupo de pacientes con DAI (97), lo cual argumenta a favor del DAI en cuanto al efecto beneficioso en la mortalidad en los pacientes con FA.

Otro subestudio del MADIT II, concluye que el antecedente de FA no fue un predictor independiente de mortalidad a dos años en esta población (sí lo fue de ingresos por insuficiencia cardiaca). En cambio, el desarrollo de nuevos episodios de FA durante el seguimiento se asoció con un incremento en 2,7 veces de la mortalidad global (87).

En los estudios de prevención primaria que incluyeron a pacientes con disfunción ventricular de origen no isquémico (DEFINITE y SCD-HeFT), la presencia de FA no se asoció a un incremento de la mortalidad (10,85).

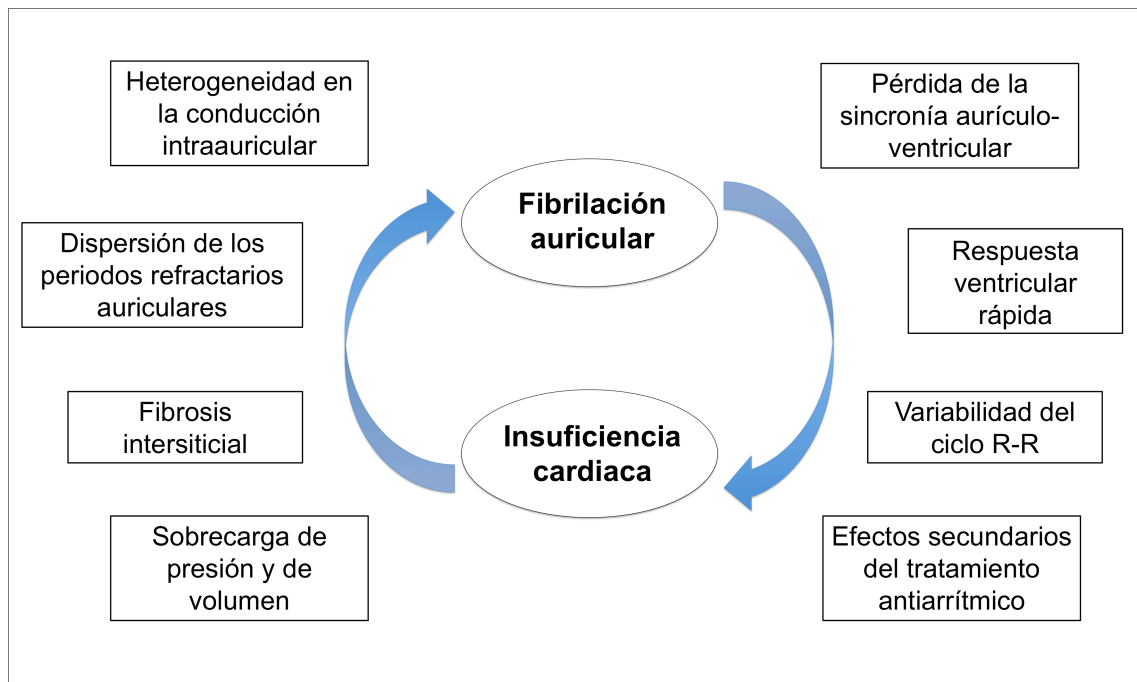


FIGURA 8. Asociación fisiopatológica bidireccional entre la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca. Modificado de la referencia (95).

3.5. Efecto de la fibrilación auricular en la calidad de vida de los pacientes con desfibrilador

En la actualidad no se dispone de estudios que analicen de forma específica el impacto de la FA en la calidad de vida de los pacientes con DAI, sin embargo, existe evidencia indirecta que permite extraer conclusiones sobre reducción de la calidad de vida asociada a la presencia de FA.

Por un lado, se sabe que la FA tiene un impacto negativo en la calidad de vida de la población general, como ha sido puesto de manifiesto en múltiples estudios (98). Los instrumentos de medida de la calidad de vida empleados en los diferentes estudios son muy variados. Por este motivo se ha desarrollado y validado un cuestionario específico de evaluación de la calidad de vida en los pacientes con FA (99).

Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, la FA se asocia estrechamente con un incremento del número de descargas (apropiadas o no) del DAI. Dichas descargas dan lugar a una contracción brusca e intensa de los músculos de la pared torácica involucrados en el arco de desfibrilación, lo cual resulta doloroso para el paciente. Cuando el paciente sufre varias descargas, se desencadena una ansiedad anticipatoria ante la eventual administración de un nuevo choque por parte del dispositivo. Debido a ello, hasta un tercio de los pacientes con DAI presentan síntomas de ansiedad o de depresión (100).

En un estudio prospectivo en el que se compara la calidad de vida de los pacientes antes y después del implante de un DAI, se observa que existe una reducción de la misma durante los primeros seis meses tras el implante, pero que se dicha reducción desaparece al año del implante (101), lo cual puede estar relacionado con la mayor necesidad de hospitalización debido a problemas del dispositivo (hematoma, desplazamiento del cable, etc.) en las primeras semanas tras el implante.

Los pacientes del ensayo AVID presentaron diferencias en la

calidad de vida en función de si aleatorizaron o no a recibir un DAI. Sin embargo, entre los pacientes con DAI, los que presentaron choques tuvieron peor calidad de vida (menor bienestar físico y psíquico y más sensación de preocupación) que los pacientes sin descargas (102).

En una evaluación de la calidad de vida en los pacientes del ensayo SCD-HeFT (prevención primaria con amiodarona frente a DAI en pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca), no se observaron diferencias en la calidad de vida evaluada a los 30 meses de seguimiento entre los pacientes aleatorizados a DAI frente a los aleatorizados a amiodarona. Sin embargo, sí que se observó una reducción de la calidad de vida cuando la encuesta se realizaba en el mes siguiente a la administración de una descarga del dispositivo (103).

Por tanto, la evidencia actual indica que el implante del DAI en sí mismo, aunque se asocia a un deterioro de la calidad de vida en los primeros meses tras el implante tiene un escaso impacto a largo plazo en este sentido. La presencia de choques, sin embargo, es un factor claramente asociado con una reducción de la calidad de vida de los pacientes con DAI, independientemente de si estos choques son apropiados como si no.

3.6. Tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes con DAI.

Globalmente tratamiento de la FA se fundamenta en tres pilares. El primero de ellos, y más importante, es la prevención tromboembólica en los pacientes de riesgo, mediante el empleo de anticoagulantes o antiagregantes y, ocasionalmente, de la exclusión quirúrgica o percutánea de la orejuela izquierda. La prevención tromboembólica, especialmente mediante fármacos anticoagulantes, es la única actuación que hasta la fecha ha demostrado tener un impacto pronóstico en el tratamiento de los pacientes con FA y reviste máxima importancia en la población de pacientes con DAI, debido a que con frecuencia se trata de un grupo de riesgo tromboembólico alto. Los otros dos pilares son el control de la frecuencia cardiaca y el control del ritmo, y su objetivo es el de reducir los síntomas asociados a esta arritmia.

El control de la frecuencia cardiaca se basa en el enlentecimiento de la respuesta ventricular durante los episodios de FA a través de fármacos cuyo efecto principal es la reducción de la conducción por el nodo AV (calcioantagonistas no dihidropidínicos, betabloqueantes o digoxina). En el paciente portador de DAI o de marcapasos, se evitan en parte las contraprestaciones relacionadas con la bradicardia que producen este tipo de fármacos.

El control del ritmo es la estrategia dirigida a mantener el mayor tiempo posible el ritmo sinusal. Esta estrategia no se aplica a todos los pacientes, sino que se reserva únicamente para aquellos cuyos episodios de FA son sintomáticos y en los que, debido a las características del paciente y el tiempo de evolución de la FA, se considera factible mantener el ritmo sinusal. Habitualmente se realiza en los pacientes mas jóvenes, sin dilatación significativa de la aurícula izquierda, y que tienen mala tolerancia a la FA, debido fundamentalmente a que ésta cursa de forma paroxística. Por el contrario, a un paciente con FA de larga duración, poco o nada sintomático, de edad avanzada y con dilatación auricular izquierda significativa, lo habitual es adoptar una estrategia basada en el control de la frecuencia cardiaca. Los pacientes con DAI pueden ser candidatos a la estrategia de control de ritmo en los casos mencionados anteriormente, y también cuando los episodios de FA

producen descargas inapropiadas y/o proarritmia ventricular, como se ha descrito anteriormente (ver **FIGURAS 6 y 7**).

Existen diversos tipos de terapias que pueden ser empleadas de forma aislada o combinada en la estrategia de control de ritmo.

1. Fármacos antiarrítmicos. Se utilizan tanto en pacientes en ritmo sinusal para prevenir episodios de FA, como durante las crisis de FA, con el fin de interrumpirlas. Los fármacos más frecuentemente utilizados son los pertenecientes al grupo Ic de la clasificación de Vaughan-Williams (flecainida y propafenona) y al grupo III (amiodarona, dronedarona y sotalol).
2. Ablación por catéter. Se basa en la creación de ciertas lesiones en las aurículas con el fin de prevenir el inicio y/o la perpetuación de los episodios de FA. La técnica de ablación por catéter más ampliamente utilizada para el mantenimiento del ritmo sinusal es la ablación de las venas pulmonares cuyo objetivo es la desconexión eléctrica de las mismas. Otras técnicas empleadas son la ablación de focos ectópicos extrapulmonares, el aislamiento eléctrico de la vena cava superior, la creación de líneas de ablación en el techo de la aurícula izquierda, en el istmo mitral y la ablación de zonas críticas en el mantenimiento de la FA donde las señales eléctricas son muy rápidas y/o muy fraccionadas.
3. Cirugía de la FA. Se basa en compartimentar las aurículas mediante la creación de una serie de lesiones en las aurículas mediante toracotomía abierta o de forma mínimamente invasiva (mini toracotomía). La cirugía de la FA suele reservarse actualmente a los pacientes en los que se realiza una cirugía cardíaca por otro motivo.
4. Cardioversión eléctrica. Consiste en la administración de una descarga eléctrica de forma sincronizada con el latido ventricular (para evitar proarritmia ventricular) dirigida a interrumpir un episodio de FA

sostenido. Habitualmente los choques se realizan utilizando un desfibrilador externo. Sin embargo, en los pacientes con DAI, es posible activar (manual o automáticamente), una descarga para interrumpir los episodios de FA de forma electiva.

5. Estimulación auricular. La estimulación auricular es una herramienta disponible tanto en los marcapasos como en los DAI bicamerales. En los pacientes portadores de este tipo de dispositivos por necesidad de estimulación debido a bradicardias o como prevención de muerte súbita respectivamente, la estimulación auricular convencional o mediante ciertos algoritmos, puede contribuir tanto a la prevención como al tratamiento de las AA. El potencial papel de la estimulación auricular en el mantenimiento del ritmo sinusal se discutirá detalladamente en el **apartado 5** de esta introducción.

4. DETECCIÓN DE ARRITMIAS AURICULARES EN MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES.

Los marcapasos y DAI de doble cámara, es decir, con capacidad de detección/estimulación en la aurícula y en el ventrículo, permiten mantener la sincronía AV fisiológica. Ello es posible mediante una estimulación denominada secuencial, es decir, la estimulación ventricular acoplada a un latido auricular previo (detectado o estimulado).

La capacidad de detección de AA es actualmente una función básica en los marcapasos de doble cámara ya que hace posible mantener la estimulación secuencial durante el ritmo sinusal y, en caso de aparición de arritmias auriculares, pasar a un ritmo ventricular independiente del ritmo auricular (modo asíncrono). Esto se conoce como “cambio automático del modo de estimulación, (CAME)” e impide la estimulación ventricular a una frecuencia cardíaca rápida durante los episodios de taquicardia auricular (TA), flutter o FA. Una vez que la taquiarritmia auricular se ha interrumpido, el sistema deshace el CAME, y vuelve a la estimulación secuencial AV.

La tecnología de los marcapasos y DAI ha evolucionado de manera que la mayoría de ellos disponen de una memoria de alta capacidad y bajo consumo de batería capaz de registrar y almacenar de manera automática episodios de AA en base a unos criterios de detección programables. Dichos episodios pueden almacenarse como intervalos numéricos y/o con electrogramas intracavitarios.

4.1. Tipos de algoritmos de detección

El funcionamiento de los algoritmos de detección de AA es variable en función del fabricante. En general, los algoritmos de detección dan lugar a un CAME cuando se sobrepasa la “frecuencia de detección de taquicardia (FDT)”, un parámetro programable que indica la frecuencia auricular por encima de la cual se considera que existe una AA.

Aunque existen sistemas que realizan un CAME “latido a latido”, es decir, que no realizan el seguimiento de los latidos auriculares que se encuentran por encima de la FDT, para que se produzca un CAME propiamente dicho es necesario cumplir algún criterio adicional al de la FDT para que se considere que la AA es sostenida. De este modo es posible evitar que la detección de, por ejemplo, un extrasístole auricular (ESA) con una frecuencia mayor que la FDT inicie el CAME. Este criterio adicional es lo que diferencia a los diferentes algoritmos de detección desarrollados por las compañías. Podemos dividir dichos algoritmos, en diversos tipos (104):

1. Mediana de la frecuencia auricular. Se necesita que la frecuencia auricular mediana supere la FDT para activar el CAME. Es el algoritmo que ofrece mayor especificidad a expensas de un mayor retraso en la activación del mismo.
2. Contador de “n” latidos auriculares. Se necesita un número de latidos consecutivos rápidos (habitualmente programable, por ejemplo 8) para que se active el CAME. Los latidos necesarios pueden ser consecutivos (un latido lento reinicia el contador) de manera que aumenta la especificidad (no se activa con extras auriculares o rachas de TA no sostenida) a expensas de la sensibilidad (no se activa si deja de detectarse un algún latido auricular rápido), o no consecutivos (un latido lento disminuye el contador en 1).
3. Contador “x de y” latidos auriculares. Deben cumplirse una serie de latidos por encima de la FDT, sobre un número de latidos total (ejemplo:

5 de 8) para activar el CAME. Este sistema tiene mayor sensibilidad ya que permite activar el CAME ante ciertos episodios de FA, en los que existen ondas de bajo voltaje no detectadas por el electrodo auricular, pero menor especificidad en casos de extrasistolia auricular frecuente o TA no sostenida.

4. Combinación de los anteriores. En ciertos dispositivos de última generación, pueden programarse varias FDT, es decir, varias “zonas” de detección de arritmias auriculares en función de la frecuencia de las mismas, de forma análoga a las “zonas” detección de arritmias ventriculares en los DAI. Por ejemplo, es posible programar una zona de FA con una FDT > 250 lpm, en la que se activa un contador de “n” latidos no consecutivos o un contador “x de y”; y una zona de TA/Flutter con una FDT >170 lpm en la que se activan algoritmos más específicos: mediana de frecuencia auricular o un contador de “n” latidos consecutivos.

Existen además criterios adicionales para mejorar la precisión en la detección de AA , entre los cuales destacan:

- Algoritmo de detección del “flutter cegado”. En la zona de TA/flutter puede mejorarse la sensibilidad mediante la activación concomitante de algoritmos específicos para la detección de flutter cegado. El fenómeno de flutter cegado se produce cuando la detección de una taquicardia auricular regular no tiene lugar debido a que una de las ondas auriculares coincide con el periodo de cegamiento auricular post-ventricular, y en consecuencia, el dispositivo realiza el seguimiento de la mitad de los latidos auriculares (seguimiento 2:1). El funcionamiento del algoritmo se basa en la extensión transitoria del periodo refractario auricular post-ventricular (PRAPV) cuando la detección de una serie de latidos auriculares consecutivos cumple ciertos criterios de frecuencia. Con este algoritmo se desenmascara el flutter cegado y en consecuencia da lugar a la activación del CAME.
- Detección bicameral “lógica”. Se requiere una conducción AV 2:1 o mayor

durante un número mínimo de latidos ventriculares para considerar que se ha iniciado una AA y producir el CAME.

- Detección “lógica” de la onda R en campo lejano. Se basa en el autoajuste de la sensibilidad auricular tras la detección de un latido ventricular. Dicho latido ventricular (detectado o estimulado) incrementa la sensibilidad del canal auricular, con lo que se pretende evitar la sobredetección de onda R en campo lejano. Este algoritmo puede resultar en una interpretación inapropiada de fin de una taquiarritmia auricular, cuando las señales auriculares se inscriben muy próximas a la onda R.

4.2. Modo de estimulación durante una taquiarritmia auricular

La activación del CAME da lugar a una estimulación ventricular asíncrona con respecto a la activación de las aurículas. Esto, corresponde a una estimulación ventricular a demanda (llamada VVI) independiente de las aurículas, aunque al mantenerse la detección auricular, es más apropiado denominarla VDI.

Algunos sistemas realizan un cambio de modo a DDI. Esto significa que se mantiene la estimulación auricular en caso de detectarse una frecuencia auricular baja, si bien no existe estimulación AV secuencial. De este modo se intenta prevenir la reentrada en FA tras la pausa que se produce tras la finalización de la taquicardia, con la contrapartida de un posible efecto proarrítmico consecuencia de la estimulación auricular durante episodios de infradetección de la señal auricular durante FA.

En la actualidad no hay estudios que comparen la eficacia de ambos modos de estimulación asincrónica (VDI o DDI) durante el CAME.

4.3. Finalización del cambio automático del modo de estimulación

Tan importante es la detección apropiada de una AA y la realización del CAME, como la detección del final de dicha arritmia para la vuelta al modo de estimulación secuencial. Los criterios de finalización del CAME igualmente se basan en los algoritmos arriba descritos (frecuencia auricular media, contador de “n” latidos consecutivos o no, o contador “x de y”).

Una infradetección de las señales auriculares puede llevar a una interrupción inapropiada del CAME cuando todavía persiste la taquicardia. En el otro extremo, un paciente puede mantenerse en modo asíncrono después de la finalización de una arritmia auricular, si los criterios de fin del CAME son demasiado estrictos, en presencia por ejemplo de ritmo sinusal y extrasistolia auricular.

4.4. Precisión de las herramientas automáticas de detección de arritmias auriculares.

Los diferentes algoritmos se han desarrollado con el fin de mantener la mayor sensibilidad y especificidad posibles en la detección de AA.

La especificidad de los algoritmos de detección se ve disminuida por dos tipos de fenómenos: sobredetección de señales por parte del canal auricular y detección de ESA o de AA no sostenidas, que no precisan realizar el CAME.

En la gran mayoría de los casos de sobredetección, las señales corresponden al campo lejano del latido ventricular, aunque existen otras causas poco frecuentes como la detección de miopotenciales o el doble conteo de la señal auricular. Estos problemas provocan CAME inapropiados con frecuencia (hasta el 65%), a pesar de una adecuada detección auricular durante las visitas de seguimiento del paciente (105). Debido a ello, es conveniente analizar los registros de CAME almacenados en el dispositivo para evaluar si dicho episodio ha sido apropiado o inapropiado.

Mientras que la sobredetección auricular disminuye la especificidad de los algoritmos de detección, la infradetección da lugar a falsos negativos (no se realiza el CAME en presencia de una AA sostenida), disminuyendo la sensibilidad. Existen dos tipos de infradetección: la infradetección verdadera y la infradetección funcional.

La infradetección verdadera se produce por caída de la amplitud de la señal durante la taquiarritmia, lo que suele producirse en los episodios de FA.

La infradetección funcional se produce cuando parte de las señales auriculares ocurren durante el periodo de cegamiento auricular que existe inmediatamente después de una señal ventricular impidiendo un adecuado conteo de los latidos auriculares. Los generadores de doble cámara actuales tienen incorporado un PRAPV durante el cual, después de una actividad ventricular

estimulada o detectada, la detección de una señal auricular no da lugar a un nuevo latido ventricular sincronizado con la misma. Esto tiene como objeto evitar la detección auricular inapropiada de señal ventricular (estimulada o no) y evitar la detección de ondas P retrógradas producidas por conducción ventrículo-auricular. En los sistemas con CAME, el PRAPV se divide en dos: un período de cegamiento auricular tras el estímulo ventricular, en el que la actividad auricular no es detectada (no se tiene en cuenta para iniciar un latido ventricular ni para el CAME), y un segundo período refractario relativo no ciego, durante el cual se puede detectar actividad auricular que, aunque no da lugar a un latido ventricular, sí se tiene en cuenta para el CAME. La **FIGURA 9** muestra un esquema de los diferentes componentes de la ventana de detección de AA.

Como se ha mencionado anteriormente, en ciertas arritmias regulares como el flutter auricular, pueden producirse fenómenos de infradetección funcional cuando la mitad de los latidos auriculares tienen lugar durante el periodo de cegamiento auricular post-ventricular, lo que impide que el dispositivo realice el CAME (flutter cegado).

La mayoría de los estudios que han analizado los algoritmos de detección de AA se han realizado en pacientes portadores de marcapasos. Aunque actualmente todos los DAI disponen de algoritmos de detección de AA, la evidencia obtenida en cuanto a la precisión de los mismos cuando se utilizan este tipo de dispositivos es mucho más limitada.

4.4.1. Algoritmos de detección en pacientes con marcapasos.

En interés inicial tras la salida al mercado de los marcapasos con capacidad de realizar CAME se centró en determinar la correlación de los episodios detectados como AA por parte del dispositivo con la presencia real de este tipo de arritmias. Para ello resultó de gran ayuda la posibilidad de almacenar los registros endocavitarios del canal auricular con el fin de validar a posteriori si se corresponden o no con AA. El estudio de Pollak y colaboradores analizó dicha correlación en los primeros marcapasos con capacidad de almacenar episodios de

taquiarritmias auriculares. Los dispositivos estudiados disponían de un algoritmo tipo “contador de n latidos consecutivos” (se activaba el registro de un evento cuando había 8 señales auriculares o más a una frecuencia mayor a 150 lpm). Tras analizar los episodios almacenados en el marcapasos en una serie con 56 pacientes, sólo el 38% de los 114 registros correspondían con AA. Sin embargo, si solo se tenían en cuenta los episodios con una duración superior a 5 minutos, la correlación con AA ascendió al 89%. (106). Las causas que daban lugar a falsos episodios de AA incluyeron ESA, bigeminismo auricular, taquicardia sinusal y artefactos.

El “*AT500 Verification Study*” dirigido a evaluar la capacidad de cierto modelo de marcapasos en interrupción de AA mediante sobreestimulación auricular, se obtuvieron también datos sobre la fiabilidad de los episodios registrados en base a los registros almacenados. El dispositivo utiliza un algoritmo de detección tipo “mediana de frecuencia auricular”. Se obtuvieron 2.145 episodios con electrogramas auriculares almacenados, de los cuales el 97% correspondían a episodios verdaderos de TA o FA (en adelante, TA/FA), el resto correspondían a rachas cortas de extrasístoles auriculares. Todos las falsas detecciones tenían una duración menor de un minuto, de manera que si sólo se tienen en cuenta los episodios de más de un minuto de duración, la detección del inicio del episodio fue correcta en el 100% de los casos. La detección correcta del final del episodio se produjo en una menor proporción: un 84% de los mismos (hubo falsas finalizaciones debido a una infradetección transitoria de la señal auricular en el resto de los episodios) (107).

En base a los dos estudios anteriores, se tiende a considerar como no significativos, los episodios registrados por el marcapasos que tienen una duración corta (menor de 5 min. o menor de 1 min. respectivamente). Estos límites se emplean indistintamente tanto en la práctica clínica como en muchos otros estudios posteriores. Por ejemplo, en un subestudio del ensayo clínico MOST se realizó un Holter-ECG de 24 horas a pacientes con disfunción sinusal portadores de un marcapasos bicameral que utilizaba un sistema basado en un “contador de n latidos auriculares”. Tras excluir los episodios de menos de 5 minutos de duración,

se observó una buena correlación entre los episodios de TA/FA registrados por el Holter y por el marcapasos (sensibilidad 100%, especificidad 97,6%) (108).

En el ensayo ATTEST (*"Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial"*), se evalúa a gran escala la capacidad del marcapasos AT500 (*Medtronic*) para detectar y tratar las AA. Este dispositivo utiliza la detección basada en "mediana de frecuencia auricular" y se le añade la "detección bicameral lógica". Con la combinación de ambos algoritmos se consigue aumentar la especificidad de la detección de TA/FA, que se consideró apropiada en el 99,9% de los 17.108 episodios con electrogramas almacenados que hubo en este ensayo clínico. No se pueden inferir datos sobre la sensibilidad del algoritmo debido a que no existía otra técnica de monitorización (Holter, por ejemplo) sobre la que poder comparar la detección de AA por parte del marcapasos (109).

Posteriormente, se obtuvieron datos en cuanto a la precisión de los algoritmos de detección se obtuvieron mediante estudios basados en registros Holter obtenidos en pacientes con marcapasos. Los estudios que se describen a continuación utilizaron criterios más específicos para la detección de AA que en el caso del estudio de Pollak.

El estudio de Passman analizó la precisión de los algoritmos de CAME en 40 pacientes portadores de marcapasos por síndrome bradicardia-taquicardia portadores de marcapasos comparada en relación al Holter. Se consideró la presencia de arritmia auricular cuando se registraba una frecuencia auricular ≥ 175 lpm (rango para CAME nominal) durante ≥ 4 latidos. Se estudiaron dos tipos de algoritmos de detección: un algoritmo "x de y" programado a 4 de 7 latidos al que se le combinaba el algoritmo de "búsqueda de flutter cegado" y un algoritmo de "mediana de frecuencia auricular". Se realizó un CAME en 53 de las 54 AA detectadas (98%). Hubo un CAME inapropiado durante ritmo sinusal debido a una interferencia electromagnética. El coeficiente de correlación de Pearson entre la duración de los episodios estimada por el marcapasos y evidenciada en el Holter fue de 0,999 (110).

Este estudio demuestra que la sensibilidad y especificidad de los algoritmos de detección evaluados es muy elevada, y por tanto podrían tener utilidad para evaluar la necesidad de anticoagulación y/o tratamiento antiarrítmico, así como analizar la eficacia de éste.

El estudio de de Voogt analiza la precisión del algoritmo de CAME en 57 pacientes portadores de un marcapasos debido a indicación convencional de marcapasos bicameral (con o sin antecedente de FA), en el que se utilizó un algoritmo de detección basado en la “mediana de frecuencia auricular”. Se comparó la información obtenida por el marcapasos con la de un registro Holter de 7 días. 15 pacientes tuvieron episodios de TA/FA analizables. Hubo una correlación de la duración de los episodios del 99,9% y la misma correlación en la duración del ritmo sinusal. Sin embargo el número de episodios fue sobreestimado, tanto en los de FA como en los de TA. Sólo 31 de los 54 CAME (57%) se correlacionaron con episodios de TA/FA. En el caso de FA, periodos de infradetección de la onda auricular dieron erróneamente lugar a finalización y reinicio del CAME en 9 de los 11 pacientes con episodios de FA. De los 6 pacientes con episodios de TA, 2 pacientes presentaron interrupción y reinicio del CAME inadecuados debido a que la onda P caía en ocasiones dentro del periodo de cegamiento auricular postventricular. Hubo además episodios de CAME no relacionados con TA/FA, en un caso por pérdida de captura auricular y en otro por sobredetección de onda R (en ambos casos el cable auricular estaba posicionado en el septo). Los episodios de CAME inadecuados fueron tan breves que no repercutieron significativamente en la estimación del tiempo en TA/FA (111).

Este estudio resalta, por un lado, la necesidad de almacenar los electrogramas registrados en los CAME de cara a poder comprobar si estos son adecuados o no, y por otro el mayor valor del tiempo en TA/FA con respecto al número de episodios de TA/FA, como marcador de eficacia de las intervenciones dirigidas a prevenir o tratar AA en pacientes portadores de dispositivos.

4.4.2. Algoritmos de detección en pacientes con DAI.

Se analizó la precisión en la detección de TA/FA en pacientes portadores de DAI bicameral (*Jewel*, Medtronic) mediante un estudio con 58 pacientes portadores de DAI y antecedente de 2 o más episodios de TA/FA tres meses antes del implante, en quienes se realizaron 80 registros Holter durante un periodo de seguimiento de 6 meses. El dispositivo empleado en el estudio disponía de un algoritmo de “mediana de frecuencia auricular” sobre el cual debía cumplirse además el criterio “detección bicameral lógica”, (existen al menos 2 eventos auriculares detectados por cada intervalo ventricular durante 32 intervalos ventriculares). La sensibilidad del dispositivo fue muy elevada: se detectaron 294 de los 295 episodios registrados en el Holter (99,7%). El episodio no detectado fue debido a infradetección de la señal auricular durante FA. La detección fue apropiada en el 88% de los 190 episodios de TA (98% si solo tenemos en cuenta la TA con LC <300) y en el 98% de los 132 episodios de FA. La clasificación incorrecta de los episodios fue debida a detección inapropiada de la onda R en campo lejano en el canal auricular (112).

Otro estudio posterior, con otro modelo de DAI Medtronic (*GEM III AT*), dirigido a evaluar la eficacia y seguridad de la EAT auricular, confirma la elevada especificidad de este sistema para la detección de los episodios de TA/FA al analizar los electrogramas almacenados en el dispositivo. De los 728 episodios de TA/FA almacenados en el dispositivo, 717 (96%) fueron verdaderos. Los 11 restantes fueron clasificados de forma errónea como TA/FA debido a la detección de la onda R en campo lejano en el canal auricular (113).

En base a estos datos, la detección de TA/FA en pacientes con DAI a través de el algoritmo combinado de “mediana de frecuencia auricular” y “detección bicameral lógica” parece capaz de detectar con una elevada sensibilidad los episodios de FA. La especificidad es globalmente alta, aunque es algo menor en los episodios de TA, especialmente si éstos se producen a una frecuencia lenta, debido fundamentalmente a la detección de onda R en campo lejano.

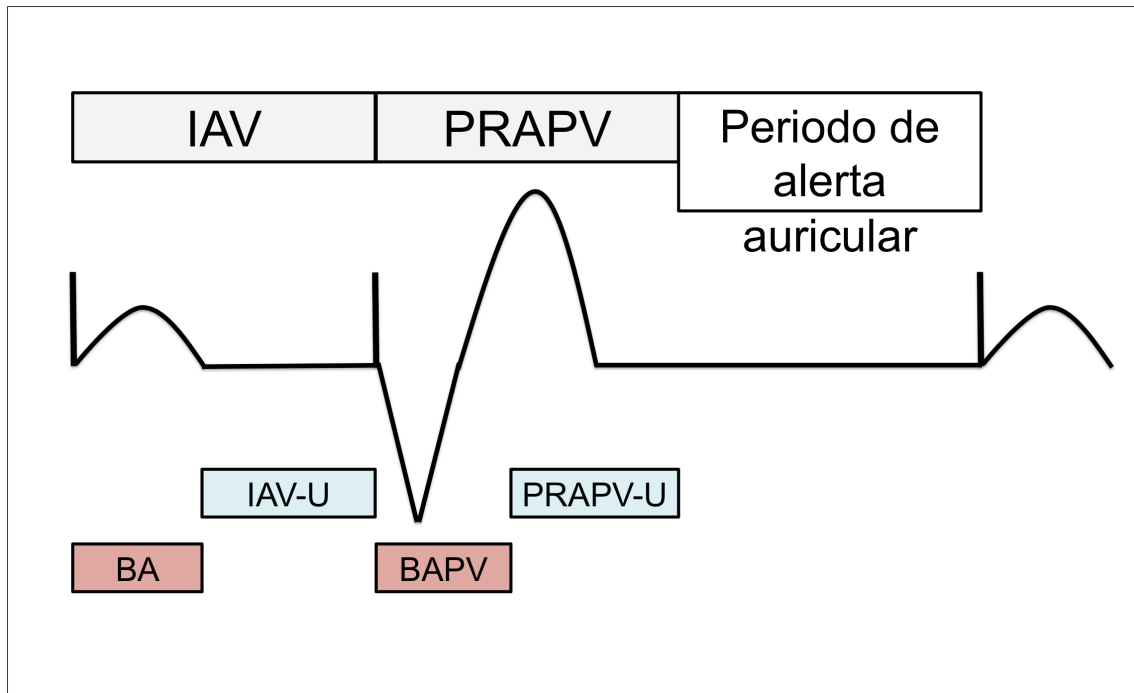


FIGURA 9. Intervalos de un dispositivo bicameral involucrados en la detección de arritmias auriculares. Tras un estímulo auricular, se produce un intervalo aurículo-ventricular (IAV). Este intervalo se divide en un periodo de ceguera o *blanking* auricular (BA) en el cual no se va a producir ningún tipo de detección en el canal auricular y un IAV no cegado (*unblanked*, IAV-U), donde la detección de señales auriculares está abierta. De forma análoga, tras el estímulo auricular hay un *blanking* auricular post ventricular (BAPV) y un periodo refractario auricular postventricular no cegado (PRAPV-U). Tras el PRAPV se abre un periodo de alerta auricular, donde a diferencia de lo que ocurre en los periodos IAV-U y PRAPV-U, la detección de señales auriculares provocaran el seguimiento del marcapasos (abre un nuevo IAV).

4.5. Carga de fibrilación auricular.

La clasificación de la FA en función de su presentación clínica en paroxística, persistente o permanente es de gran utilidad a la hora de estandarizar el manejo de la arritmia en la práctica clínica. Sin embargo, entre los pacientes que alternan FA con ritmo sinusal (tanto paroxísticos o persistentes) existen importantes diferencias en el tiempo durante el cual un paciente se encuentra en FA. Un paciente con FA paroxística que tiene episodios de corta duración y esporádicos (por ejemplo, de 5 minutos y cada 6 meses aproximadamente) presenta probablemente un perfil clínico y un perfil pronóstico diferente al de otro paciente paroxístico con episodios prolongados y frecuentes (por ejemplo, de 72 horas y semanales), y éste a su vez difiere al del paciente con un único episodio de tres semanas de duración en los últimos dos años interrumpido mediante cardioversión. Por ello se ha desarrollado el concepto de “carga de FA”, para poder realizar una valoración cuantitativa del tiempo que está en FA un determinado paciente.

La medida de la carga de FA se utiliza en múltiples estudios en los que se estudian factores pronósticos en los pacientes con FA o en los que se valora la eficacia de tratamientos dirigidos a interrumpir o prevenir los episodios de FA (básicamente fármacos antiarrítmicos o técnicas basadas en la ablación quirúrgica o por catéter de la aurícula izquierda).

Dado que en muchos casos los episodios de FA cursan de forma asintomática, medir la carga de FA implica el uso de sistemas de monitorización prolongada del ritmo cardiaco, como por ejemplo los registradores de eventos implantables o los marcapasos y DAI con posibilidad de detección y almacenamiento de episodios de TA/FA (ver **FIGURA 10**).

No existe una definición universal del concepto de carga de FA, sino que se han utilizado diferentes formas de medir la carga de FA en los distintos estudios. Las definiciones más frecuentemente utilizadas son las siguientes:

- Porcentaje de tiempo en FA. Tiempo total en el que un paciente se registra TA/FA expresado en relación al tiempo total de registro (% de TA/FA).
- Porcentaje de días en FA. Se determina con el total de los días en los que un paciente ha tenido episodios de FA con respecto al total de los días de monitorización.
- Tiempo en FA durante cierto periodo de monitorización (por ejemplo, horas en FA al mes).
- Duración más larga en un mismo día de un episodio de FA durante el periodo de monitorización. En este caso la carga máxima de FA en un paciente determinado sería de 24 horas.
- Número de días con episodios de FA a lo largo de un mes. En este caso la carga máxima en un paciente determinado es de 30 días.

La ausencia de consenso en cuanto a la definición de la carga de FA dificulta la comparativa de los resultados de los diferentes estudios. Sin embargo, en todos ellos el análisis de la carga de FA permite una valoración cuantitativa de la FA que no aporta la mera distinción entre FA paroxística o persistente.

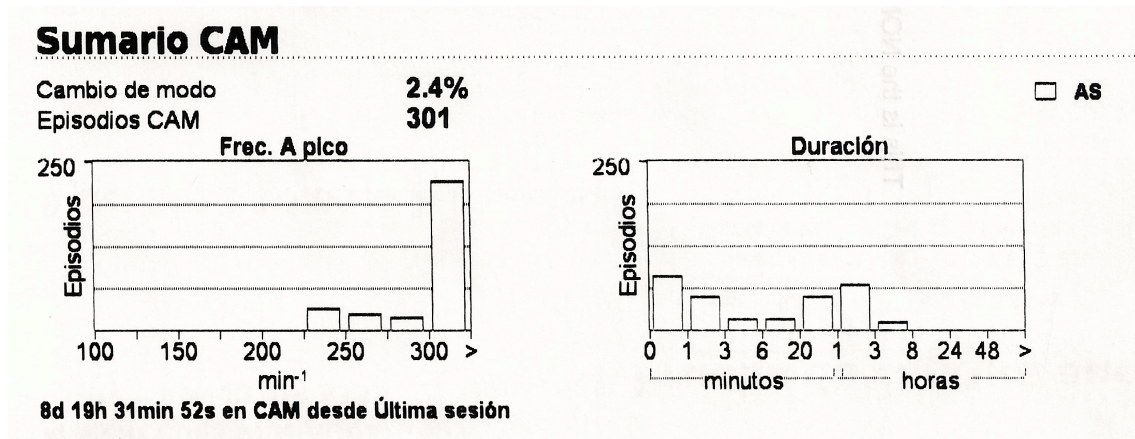


FIGURA 10. Registro del número y la duración de los cambios automáticos de modo (CAM) de estimulación que se han producido desde la última interrogación de un marcapasos bicameral, que permite obtener varias medidas de la carga de arritmia auricular (de acuerdo a las distintas definiciones). El dispositivo informa sobre el total de episodios de arritmia auricular (301 episodios CAM), la duración total de estos episodios expresado en porcentaje (2,4%), valor que sería equivalente al porcentaje de tiempo en arritmia auricular. Se muestra la frecuencia a la que han tenido lugar los episodios (gráfica de la izquierda) y la duración de los mismos (gráfica de la derecha). Por último, se ofrece el tiempo total en CAM (8 días, 19 horas, 31 minutos y 52 segundos).

4.6. Riesgo tromboembólico asociado a la detección de arritmias auriculares en los pacientes con dispositivos.

La detección de AA por parte de los dispositivos es especialmente trascendente por su correlación con el riesgo tromboembólico del paciente. Dicha correlación ha sido puesta en evidencia en cuatro grandes estudios.

En el subestudio del ensayo clínico MOST, se objetivó por primera vez que los episodios de TA/FA almacenados en un marcapasos son un predictor, no solo de FA, sino de muerte y de ictus. Este subestudio analiza los episodios detectados en 312 pacientes con disfunción sinusal en los que se implantó un marcapasos bicameral. Se consideraron significativos los episodios de TA/FA > 5 minutos de duración, con el fin de tratar de discriminar episodios de sobredetección. Los pacientes con al menos un episodio de TA/FA > 5 minutos (el 51,3% del total) tuvieron mayor mortalidad, ictus y FA que aquellos que no los presentaron (OR 2,48; 2,79 y 5,93 respectivamente). Se entregó además a los pacientes un diario para registrar la presencia de síntomas, encontrando muy pobre correlación entre los síntomas del paciente y los episodios de TA/FA detectados (108).

Posteriormente, en el Registro Italiano AT500 se analizó la incidencia de embolias en 725 pacientes con indicación de marcapasos y bicameral e historia de AA con un seguimiento de 22 meses. El número de eventos embólicos fue muy reducido (sólo en 14 pacientes) a pesar de que la proporción de pacientes anticoagulados era baja incluso en presencia de factores de riesgo de ictus. Los pacientes con episodios de TA/FA > 24 horas presentaron un riesgo tres veces mayor de ictus, tras corregir dicho riesgo con los factores de riesgo de ictus clínicos ya conocidos (HTA, DM, etc.). No se confirmó que los pacientes con TA/FA > 5 minutos (el 80% de la población del estudio) tuvieran un riesgo de embolia mayor que aquellos con episodios de menor duración, si bien se trata de pacientes con antecedente de AA, a diferencia del estudio anteriormente descrito. No hubo tampoco una asociación entre el riesgo de embolias y el número de episodios o la carga de TA/FA en los pacientes estudiados (114).

El estudio de Botto et. al, tiene un diseño similar al anterior. De nuevo se analiza la incidencia de ictus en pacientes con indicación de marcapasos bicameral y AA, y se clasificaron en tres grupos: pacientes sin episodios de TA/FA, pacientes con episodios de TA/FA > 5 minutos y pacientes con episodios de TA/FA > 24 horas. Catorce de 568 pacientes (2,46%) tuvieron embolias tras un seguimiento de un año. En este estudio, se definió el riesgo en función de los episodios de TA/FA detectados y la escala de riesgo de ictus CHADS₂. Se pudieron definir de este modo dos grupos de riesgo: pacientes de alto riesgo (CHADS₂ ≥ 3 independientemente de los episodios de FA, CHADS₂ = 2 y episodios de FA > 5 minutos CHADS₂ = 1 y episodios de FA >24h), y pacientes de bajo riesgo en los casos restantes (véase **FIGURA 10**). Es decir, es en los pacientes con una puntuación CHADS₂ intermedia (1 ó 2) donde la detección de FA cobra especial interés en la estratificación del riesgo. En este grupo el riesgo aumenta en función de la duración de los episodios (cualquier FA >5 min en CHADS₂ = 2 y episodios de >24h en CHADS₂ = 1) (115).

La principal limitación de los tres estudios anteriores es que tienen un numero de pacientes probablemente insuficiente para poder cuantificar un efecto relativamente infrecuente como lo es un evento embólico. En ninguno de ellos se pudo definir una carga de FA a partir de la cual se elevase el riesgo de embolias. En el primer estudio el punto de corte es bajo, sin discriminar distintas cargas de FA (además la mayoría de los eventos son muerte y no ictus). En el segundo estudio y tercer estudio, aunque se discrimina pacientes con distinta carga de FA, el punto de corte encontrado es alto (TA/FA > 24h) de manera que pacientes con episodios algo más cortos de un día se entremezclan con pacientes con una carga de FA baja o nula, con lo cual no es posible especificar con mayor precisión la carga de FA que se asocia con un aumento del riesgo de embolia.

El estudio TRENDS (*"The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk"*), pretende salvar las limitaciones de los estudios anteriores y definir una carga de FA asociada a un mayor riesgo de eventos embólicos. Se trata de un estudio observacional de cohortes en el que se incluyen 2486 pacientes portadores de dispositivos, tanto marcapasos como DAI (con o sin antecedentes de AA). La carga de FA se definió

como la máxima duración de un episodio de TA/FA en 24 horas, dentro de una ventana de monitorización de 30 días. Se clasificó a los pacientes en tres grupos en función de la carga de FA: carga cero, baja carga (por debajo de la mediana: 5,5h/día), o alta carga (igual o superior a la mediana). Los pacientes con carga alta tuvieron un riesgo de embolias 2,2 veces mayor que aquellos con carga cero. El mismo análisis realizado en función del número de horas de FA acumuladas en un periodo de 30 días, obtuvo que tomando como referencia la mediana de horas acumuladas (10,8 horas) se obtenían resultados superponibles a los señalados anteriormente. Por tanto la carga de FA, medida tanto en horas/día como en horas de FA acumuladas resultó un parámetro útil en la predicción de embolias en pacientes con dispositivos (116).

La evidencia disponible apoya por tanto que la presencia de AA están asociadas a un mayor riesgo embólicos, y que dicho riesgo es proporcional a la duración de los episodios de FA y/o a la carga de FA. Dicha evidencia obliga a considerar la anticoagulación en estos pacientes, especialmente en presencia de factores de riesgo embólicos, aunque esto sin embargo no se ha traducido por el momento en ninguna recomendación concreta en las guías actuales de manejo de la FA (48,117,118).

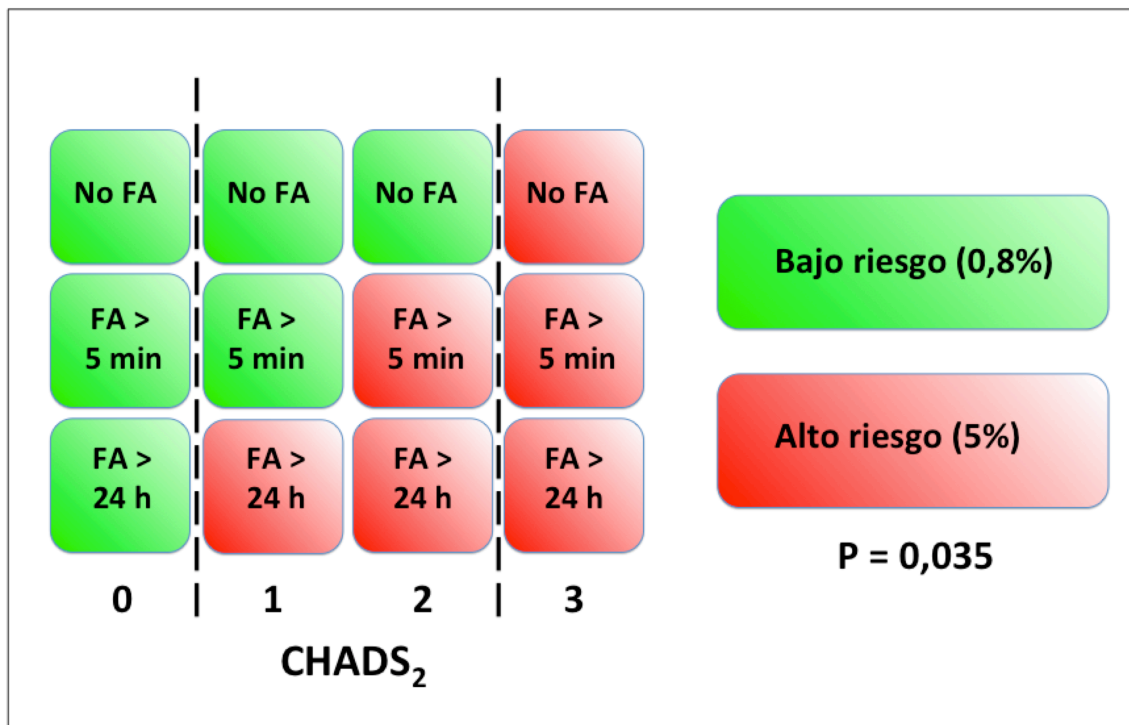


FIGURA 11. Estratificación combinada del riesgo de ictus basada en la escala CHADS₂ y la detección de arritmias auriculares por parte del marcapasos de acuerdo al estudio de Botto et al. La carga de FA constituye un valor adicional en la estratificación de riesgo en los pacientes con una puntuación CHADS₂ de 1 ó 2 puntos. Riesgo de ictus expresado en porcentaje de pacientes con ictus tras un año de seguimiento. Modificado de la referencia (115).

5. REDUCCIÓN DE LA CARGA DE ARRITMIAS AURICULARES MEDIANTE LA ESTIMULACIÓN.

En los pacientes portadores de marcapasos o DAI que disponen de un cable en la aurícula, la estimulación auricular es un opción adicional a las distintas terapias disponibles para mantener el ritmo sinusal en los pacientes con FA.

La eficacia de la estimulación auricular como antiarrítmico, se ha analizado con mayor profundidad en los pacientes con marcapasos que en los pacientes con desfibrilador. Los resultados encontrados son heterogéneos en las distintas series debido fundamentalmente a las diferencias en las poblaciones seleccionadas en características como la presencia de disfunción sinusal o los antecedentes de FA entre otros.

La estimulación auricular puede administrarse en modo convencional (estimulación AAI o DDD), con o sin ERF asociada. Por otra parte, las diversas compañías han diseñado e incorporado a los dispositivos herramientas más sofisticadas, dirigidas a prevenir y/o tratar la aparición de FA. Los algoritmos de estimulación preventivos (AEP) son aquellos dirigidos a evitar la aparición de episodios de FA. Las terapias antitaquicardia auricular (EAT auricular), se activan automáticamente con el objetivo de abortar una AA después de que esta se ha iniciado. La evidencia al respecto de las distintas formas de estimulación auricular, se detalla a continuación.

5.1. Relación entre la estimulación convencional y la incidencia de fibrilación auricular.

Existen datos indirectos sobre el papel de la estimulación auricular por sí misma en la prevención de AA en los pacientes que necesitan un marcapasos por disfunción sinusal. Tras la publicación de una gran serie retrospectiva que evidenciaba esta teoría (119), el ensayo clínico multicéntrico realizado por Andersen y colaboradores confirmó que la estimulación ventricular en pacientes con disfunción sinusal se asocia a una mayor incidencia de FA y de ictus con respecto a la estimulación auricular, tras un seguimiento de más de 3 años (120).

Aunque estos antecedentes apuntan hacia un posible efecto antiarrítmico de la estimulación auricular, se ven contaminados por el efecto deletéreo conocido de la estimulación ventricular derecha. La estimulación ventricular derecha puede tener un efecto proarrítmico más relevante que el potencial efecto antiarrítmico de la estimulación auricular. En este sentido, los resultados de un subestudio del ensayo clínico MOST confirman que el riesgo de desarrollar FA se incrementa linealmente con el porcentaje acumulado de estimulación ventricular (20).

Existen evidencias más recientes y probablemente más concluyentes sobre el aparente efecto antiarrítmico de la estimulación auricular, que proviene de estudios que evaluaban la eficacia de ciertos AEP en pacientes con disfunción sinusal y AA. En estos estudios se observa que una proporción importante de pacientes deja de tener AA tras iniciar la estimulación DDD o DDDR, antes de la activación de ningún tipo algoritmo específico (121,122).

La bradicardia sinusal es un entorno subyacente en el inicio de una proporción importante de AA (123), como se expondrá a continuación. Esto explica razonablemente el papel antiarrítmico de la estimulación auricular observado en los pacientes con disfunción sinusal.

Podemos obtener una información de gran interés respecto a la estimulación auricular en el entorno del paciente con DAI en el ensayo clínico

DATAS. El uso de DAI bicameral, con respecto al monocameral redujo la incidencia del endpoint combinado compuesto por FA permanente, hospitalizaciones relacionadas con la FA y descargas del DAI desencadenadas por FA (124).

5.2. Algoritmos de estimulación para la prevención de arritmias auriculares.

Tanto los marcapasos como los DAI actuales con cable auricular están habilitados con una serie de algoritmos de estimulación auricular cuya finalidad es la de reducir la carga de AA en el paciente mediante la prevención del desarrollo de estas arritmias.

Estos algoritmos realizan una estimulación auricular determinada de forma continuada, o en caso de que se produzcan ciertas situaciones que se consideran iniciadoras de taquiarritmias auriculares. El diseño de los diferentes algoritmos está basado en la existencia de ciertas variaciones del ritmo cardiaco que preceden al inicio de las AA, observadas inicialmente en registros Holter (125) y posteriormente en pacientes portadores de marcapasos (126).

La eficacia de los AEP se ha evaluado en múltiples estudios, pero habitualmente con escaso número de pacientes y no siempre de forma aleatorizada. A menudo los estudios no evalúan la eficacia de los distintos AEA de forma aislada, sino que analizan las consecuencias de la activación de diversos AEA de forma combinada.

5.2.1. Mecanismos de inicio de FA en función de las variaciones del ritmo subyacente.

El estudio más amplio sobre del ritmo precedente al inicio de los episodios de FA en pacientes con marcapasos constituye la fase inicial del estudio AFT ("*Atrial Fibrillation Trial*") (123). Este trabajo concluye que el inicio de los episodios de FA es variable y puede clasificarse en cinco categorías:

1. Relacionado con extrasístoles auriculares (ESA). Comprende el incremento de la carga de ESA en los minutos precedentes, ESA únicos que dan lugar a ciclos corto-largo o rachas cortas de ESA múltiples. Es el mecanismo más frecuente, observado en aproximadamente la mitad de los episodios.

2. Relacionado con bradicardia. La caída de la frecuencia cardiaca, ya sea de forma brusca o gradual, se observa en el 40% de los episodios.
3. Reinicio tras un episodio de FA reciente. Una proporción importante de las crisis de FA (entre un tercio y dos tercios de las mismas (123,127)) se producen segundos o minutos después de un episodio previo. Este fenómeno se ha observado frecuentemente después de la realización de una cardioversión eléctrica y se ha atribuido a la presencia de una fase vulnerable en las propiedades electrofisiológicas de la aurícula en la cual hay un acortamiento del periodo refractario auricular que dura entre 2 y 8 minutos tras la restauración del ritmo sinusal (128).
4. Relacionado con taquicardia. La existencia de taquicardia sinusal, ya sea brusca o progresiva, precediendo los episodios de FA es menos frecuente, observándose en un 7% de los casos.
5. Inicio súbito. En aproximadamente una cuarta parte de los episodios, no se observan ninguna de las variaciones anteriormente descrita, considerándose por tanto un inicio súbito.

Los mecanismos de inicio de FA arriba descritos suelen combinarse en cada paciente, siendo raro que un paciente tenga un solo mecanismo de inicio de FA.

5.2.2 Tipos de algoritmos de estimulación auricular preventivos.

Las diferentes compañías fabricantes de dispositivos para el ritmo cardiaco han diseñado y evaluado una serie de AEP que, aunque presentan diferentes denominaciones, pueden clasificarse globalmente en 5 tipos: sobreestimulación auricular, supresión de ESA, estimulación en pausa compensatoria, respuesta post-ejercicio, respuesta post-FA. En la **FIGURA 12** se esquematiza el funcionamiento de este tipo de algoritmos.

Los dispositivos clasifican los latidos detectados como sinusales si su

frecuencia se encuentra dentro del rango de la llamada “banda fisiológica”, formada por la media de los latidos auriculares previamente detectados. Cuando cierto latido auricular detectado tiene una frecuencia superior a la “banda fisiológica” (por ejemplo 15 lpm por encima de dicha banda) o una frecuencia superior a cierto punto de corte (por ejemplo a 100 lpm), es clasificado como ESA.

- Sobreestimulación auricular.

Este algoritmo se basa en mantener un ritmo auricular estimulado durante el mayor tiempo posible. Se fundamenta en estudios que muestran una correlación inversa entre el porcentaje de tiempo de ritmo auricular estimulado y la incidencia de AA (129).

Ante la detección en el canal auricular de un latido sinusal, el dispositivo responde estimulando la aurícula a una frecuencia superior a la del latido detectado. La diferencia entre la frecuencia detectada y la frecuencia a la que estimula el dispositivo se denomina “magnitud del salto” y habitualmente es programable (entre 3 lpm y 15 lpm). La frecuencia de estimulación se mantiene durante un intervalo de tiempo “meseta” y va disminuyendo progresivamente hasta que vuelve a detectarse un nuevo latido sinusal. Durante la activación del algoritmo, el dispositivo funciona en un modo sin seguimiento AV (modo DDI).

- Supresión de ESA.

El objetivo de este AEP es reducir la incidencia de ESA mediante el incremento de la frecuencia de estimulación tras la detección de un latido clasificado como ESA. El dispositivo estimula la aurícula a una frecuencia de estimulación 15 lpm superior a la frecuencia cardiaca basal, durante un periodo de tiempo preestablecido tras el cual, disminuirá progresivamente la frecuencia de estimulación hasta alcanzarse de nuevo la frecuencia basal. La detección de nuevos ESA durante los periodos de sobreestimulación auricular no provocará incrementos adicionales de la frecuencia de estimulación.

- Estimulación en pausa compensatoria.

También se conoce como respuesta post-ESA. Este algoritmo trata de prevenir las pausas que se producen tras un ESA. Una vez detectado un ESA, el marcapasos da un primer estímulo auricular a una frecuencia intermedia entre el latido extrasistólico y la frecuencia cardíaca basal, y un segundo estímulo a la frecuencia basal.

- Respuesta post-ejercicio.

Después del ejercicio se produce un incremento en el tono vagal que se traduce en una bradicardia que, en algunos pacientes, se ha asociado con el inicio de FA (130). La respuesta post-ejercicio interviene después de la detección de una taquicardia sinusal asociada con el ejercicio. El descenso de la frecuencia auricular a la frecuencia cardíaca basal no se realiza bruscamente, sino de forma gradual mediante la estimulación del marcapasos.

- Respuesta post-FA.

Los algoritmos de respuesta tras la FA intentan prevenir el reinicio de los episodios de FA tras su finalización, mediante el inicio de una estimulación auricular a una frecuencia determinada, inmediatamente después de que el dispositivo confirma que se ha interrumpido un episodio de FA. Tras un periodo de tiempo de sobreestimulación, la frecuencia de la misma decae progresivamente hasta volver a la frecuencia basal. Estos algoritmos también se denominan respuesta post-CAME.

5.2.3. Eficacia de los AEP activados de forma aislada.

- Sobreestimulación auricular.

Este algoritmo es el que más se ha estudiado, tanto de forma aislada como combinada, con resultados muy variados.

El trabajo de Ricci y colaboradores demuestra, en 61 pacientes con síndrome bradicardia-taquicardia, que evalúa de forma cruzada el algoritmo de sobreestimulación auricular “*Consistent Atrial Pacing*” (Medtronic) utilizado durante un mes. La activación de este algoritmo reduce la incidencia de ESA aunque no el número de episodios de CAME. Sí se observa una reducción de los CAME en el subgrupo de pacientes que tienen un porcentaje de estimulación auricular <90% cuando no está activado el algoritmo (131).

Otro estudio con 42 pacientes con FA paroxística sin indicación de marcapasos, el estudio PAF-PACE, demostró que la estimulación auricular a una frecuencia basal superior a la frecuencia media del paciente reducía el número de episodios de FA (132).

La eficacia del algoritmo de sobreestimulación auricular “*Dynamic atrial overdrive*” (St. Jude Medical) se analizó de manera cruzada y aleatorizada en el estudio ADOPT-A (“*The Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial*”), que incluyó a 288 pacientes con FA paroxística y disfunción sinusal (133). Se evaluó como objetivo primario la carga de FA sintomática, para lo cual se utilizaron registradores de eventos externos que permitían obtener un registro del ritmo cardiaco en el momento en el que el paciente notase síntomas atribuibles a FA. La reducción de la carga de FA sintomática fue significativa (hubo una reducción de un 25%), aunque poco importante en números absolutos (2,5% en el grupo control frente a 1,87% en el grupo de tratamiento, $p=0,005$). El AEP no demostró reducir el total de episodios de FA, ni el número de hospitalizaciones. Probablemente debido a la baja proporción de episodios de FA sintomáticos, el algoritmo tampoco demostró una mejoría en la calidad de vida de los pacientes estudiados.

Más adelante se publicó un estudio aleatorizado con el algoritmo “*Automatic atrial overdrive*”, también de St. Jude Medical, con 280 pacientes con indicación estándar de marcapasos y FA paroxística, en el que no se objetivó una reducción de la carga de FA con la activación del algoritmo. Dicho estudio compara

también la estimulación auricular derecha desde la orejuela frente a la estimulación desde el septo interauricular, sin encontrar diferencias (134).

En otro estudio cruzado y aleatorizado con otro algoritmo de sobreestimulación, el “*Algorithm DDD+*”, se incluyeron 100 pacientes con indicación de marcapasos y antecedentes de AA (135). La activación del algoritmo fue mal tolerada en algunos pacientes cuando se programó una “magnitud de salto” elevada. El algoritmo no demostró una reducción significativa de la carga de AA en los pacientes del estudio. Esta falta de eficacia fue de nuevo observada en otro estudio aleatorizado en el que se comparaba este mismo algoritmo con la estimulación basada en un sensor fisiológico y con la estimulación bicameral convencional (136).

Otro algoritmo de sobreestimulación llamado “*Atrial preference pacing*” (Boston Scientific) fue evaluado de forma aislada y aleatorizada en 51 pacientes con indicación de marcapasos convencional e historia de FA paroxística, probándose diferentes programaciones del algoritmo en cada paciente. El algoritmo mostró una tendencia no significativa en la reducción del número de episodios de FA (137).

- Supresión de ESA.

El algoritmo de supresión de ESA fue evaluado aisladamente y de forma no aleatorizada en 70 pacientes (138). Dicho algoritmo fue bien tolerado por los pacientes y mostró una reducción significativa del número de ESA y del número de salvos de taquicardia auricular, pero no del número de episodios de FA. Esta reducción sí fue significativa en el subgrupo de pacientes con episodios frecuentes de FA.

- Estimulación en pausa compensatoria.

Este algoritmo fue analizado de forma aislada en una pequeña serie de 16 pacientes con síndrome bradicardia-taquicardia, en el que se compara la

estimulación convencional con la estimulación en pausa compensatoria y la sobreestimulación auricular (3 meses en cada modo de estimulación). La estimulación en pausa compensatoria redujo el número de CAME en siete de los pacientes, mientras que lo aumentó en dos de ellos. Globalmente se observó una reducción en la carga de FA, pero no así en el número de episodios con la activación de este algoritmo (139).

- Respuesta post-FA.

El algoritmo PMOP (*“post-mode switch overdrive pacing”*, Medtronic) fue estudiado en un estudio aleatorizado de forma cruzada en dos estudios en el que se incluyeron pacientes con indicación de marcapasos y FA paroxística (127,140), demostrando en ambos estudios una buena tolerabilidad por parte de los pacientes. Solo en uno de los estudios demostró reducción en el número total de episodios, pero en general no hubo reducción de la carga de FA ni mejora en la calidad de vida de los pacientes con la activación de este algoritmo.

En ambos estudios, una proporción elevada de los episodios de FA (entre un tercio y la mitad de los mismos) se produjeron justo antes o durante la activación del algoritmo. Debido a ello se realizó una mejora en el algoritmo PMOP dirigida a una activación más precoz del mismo (PMOP^{enhanced}). El algoritmo PMOP precisaba confirmar el paso a sinusal una vez detectados 5 latidos fuera del rango de TA programado, y empezaba a actuar 12 latidos después de dicha confirmación. El algoritmo PMOP^{enhanced} se activa cuando se detectan pausas dentro de la taquiarritmia auricular, en un número y duración programable (ej: dos latidos consecutivos con longitud de ciclo > 400ms), de manera que la intervención se realiza más precozmente aun a riesgo de hacerse de forma prematura, es decir, sin haberse interrumpido la arritmia. Fue evaluado en 45 pacientes con indicación de marcapasos y FA paroxística, sin poder demostrar una reducción en el número de episodios ni en la carga de FA, ni una repercusión favorable en la calidad de vida de los pacientes estudiados (141). Sin embargo, en el análisis *post hoc* se objetivó una tendencia a la reducción de los episodios de FA en el subgrupo de pacientes con una carga de FA mayor.

5.2.3 Eficacia de los AEP activados de forma combinada

El primer estudio de AEP activados de forma combinada fue llevado a cabo por Israel y colaboradores. Se reclutaron 35 pacientes con FA paroxística e indicación de marcapasos y se activaron simultáneamente tres algoritmos: sobreestimulación auricular, respuesta post-FA y estimulación en pausa compensatoria. En dicho estudio se objetiva un descenso en el número de episodios de arritmias auriculares, pero no en la carga de FA. Es destacable en el algunos pacientes la activación de los algoritmos produjo un aumento del número de episodios, lo que sugiere un posible efecto proarrítmico de la activación de estos algoritmos (142).

Posteriormente, el estudio multicéntrico ASPECT, compara la eficacia de tres algoritmos combinados (sobreestimulación auricular, estimulación en pausa compensatoria y respuesta post-FA) en la prevención de episodios de FA. También compara la estimulación en pared libre de la aurícula derecha con respecto a la estimulación septal. En los 298 pacientes incluidos, con indicación de marcapasos y FA paroxística, no se demostró reducción en carga o número de episodios de FA. (143).

El estudio multicéntrico no controlado *Prevent-AF*, evalúa 4 tipos de AEP en 68 pacientes con indicación de marcapasos por disfunción sinusal con o sin antecedentes de FA. El diseño del estudio incluía una fase inicial de monitorización en la que se registra la carga de FA (medida en % de tiempo en FA). La programación de los AEP se individualizó en función de las características del inicio de los episodios. En los pacientes con episodios precedidos de ESA, se activaron los algoritmos de supresión de ESA y de estimulación en pausas compensatorias y en el resto se activó un algoritmo de sobreestimulación auricular. Además, en los pacientes en los que los episodios de FA venían precedidos de bradicardias, se activó un algoritmo de respuesta post-ejercicio. Tras un seguimiento de 3 meses se obtuvo una reducción significativa de la carga de FA (del 3,9% al 1,3%; $p=0,034$), y una tendencia en la reducción del número de

episodios por día. Se concluye, por primera vez, que el uso de los AEP de forma combinada es eficaz en la reducción de la carga de FA si se activan de forma individualizada (144).

En otro pequeño estudio multicéntrico, el estudio PIPAF (*"Pacing in Prevention of Atrial Fibrillation"*) con 55 pacientes con indicación de marcapasos por AA y/o bradicardia, se aleatorizó de forma cruzada el empleo o no de tres algoritmos (sobreestimulación auricular, estimulación en pausas compensatorias y supresión de ESA). Hubo una tendencia a una reducción de la carga de FA medida en horas totales pero no hubo diferencias en el número de episodios ni de los síntomas de los pacientes. Se observó asimismo una clara reducción en la carga de FA en los pacientes con menor porcentaje de estimulación en el ventrículo derecho (145).

El estudio multicéntrico PAFS (*"Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression Study"*) evalúa el papel de dos algoritmos: sobreestimulación auricular, respuesta post-FA y el de un algoritmo de estimulación ventricular que se activa en los periodos de FA *"ventricular rate stabilization"* con el que se pretende reducir la carga de FA y los síntomas asociados a la misma. Se incluyeron 182 pacientes con FA paroxística sintomática a pesar del tratamiento con dos antiarrítmicos. Estos algoritmos no pudieron demostrar una mejoría en el número de episodios, la carga de FA o la calidad de vida de los pacientes. Curiosamente, una proporción importante de pacientes (42%) no tuvo episodios de FA, lo que orienta al posible papel de la estimulación con marcapasos *per se* en la prevención de episodios en pacientes con FA paroxística (121).

Otro estudio multicéntrico, el AFT (*Atrial Fibrillation Therapy*), de nuevo recluta 372 pacientes con FA paroxística refractaria a tratamiento antiarrítmico. Se evaluó la activación conjunta de cuatro AEP: sobreestimulación auricular, supresión de ESA, estimulación en pausa compensatoria, y respuesta post ejercicio, sin poder demostrar reducción significativa en la carga de FA o el tiempo hasta el primer episodio. En dicho estudio hubo una fase inicial que comparaba la estimulación DDD a 40 lpm con la estimulación DDD o DDDR a 70 ó a 85 lpm, sin

evidenciar tampoco diferencias en la aparición de arritmias auriculares en los distintos tipos de programación (13).

El estudio *VIP Registry*, un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado con 126 pacientes con FA paroxística e indicación de marcapasos, tiene especial interés debido a su original diseño. Se clasificó a los pacientes en dos grupos tras una fase diagnóstica. Los pacientes que tenían episodios de FA precedidos por < 2 ESA en $>70\%$ de los casos se clasificaron como “pacientes substrato” y aquellos con episodios de FA precedidos por <2 ESA en $\leq 70\%$ de los casos como “pacientes trigger”. En los primeros se activó un algoritmo de sobreestimulación auricular y en los segundos, los algoritmos de supresión de ESA y de estimulación en pausa compensatoria. Se activó además un cuarto algoritmo (respuesta post-ejercicio) si se había documentado además en la clínica inicio de episodios de FA relacionados con el esfuerzo. Se demostró una reducción de la carga de FA en los “pacientes trigger”, pero no así en los “pacientes substrato”. (146)

El mayor estudio publicado a este respecto hasta el momento es el estudio multicéntrico SAFARI (*Study of Atrial Fibrillation Reduction*), donde se analizaron 545 pacientes con indicación estándar de marcapasos y FA paroxística (al menos dos episodios en los últimos tres meses). Se excluyeron a los 4 meses del implante al 38% de los pacientes por ausencia de episodios de FA tras el implante del marcapasos. En los restantes, se aleatorizó la activación de 6 AEP (dos algoritmos de sobreestimulación auricular, supresión de ESA, estimulación en pausa compensatoria, respuesta post-ejercicio y respuesta post-FA. Hubo una reducción significativa de la carga de FA a los 10 meses de seguimiento, que fue especialmente importantes en los pacientes con una carga de FA $>6\%$ (122).

Por último, existe un estudio multicéntrico que compara el uso de algoritmos tipo “trigger” (supresión post-ESA, estimulación en pausa compensatoria, respuesta post-ejercicio) solos o añadidos a sobreestimulación auricular, denominado *3:4 Study*. Se incluyeron 171 pacientes con FA paroxística e indicación convencional de marcapasos. La combinación con la sobreestimulación auricular se asoció a una mayor carga de FA y número de episodios. (147).

5.2.4. Conclusiones con respecto a la evidencia científica de los AEP en pacientes portadores de marcapasos.

Los AEP han sido evaluados en abundantes estudios, y fundamentalmente en pacientes con una indicación de marcapasos por bradicardia. Se trata de estudios aleatorizados en su mayoría, con un número de pacientes habitualmente reducido.

Entre las dificultades metodológicas para analizar comparativamente los estudios; destacan la elección de variables que analizar (episodios sintomáticos, carga arrítmica, número de episodios, etc.) y las diferentes poblaciones de pacientes incluidos. La duración de los estudios también supone una limitación, ya que todos ellos se han realizado en ciclos de 2 a 6 meses, tiempo probablemente insuficiente para encontrar diferencias.

En la mayoría de los estudios llevados a cabo no se muestran resultados concluyentes, aunque existe una cierta tendencia positiva. Aunque los resultados no son uniformes, globalmente la eficacia mostrada es muy limitada en objetivos primarios “blandos”, tales como la reducción de la carga de FA o del número de episodios de arritmias auriculares. El beneficio clínico como la reducción de síntomas o la mejoría de la calidad de vida, se ha evaluado en pocos estudios, sin mostrar ventajas en ninguno de los estudios que lo han hecho. En ningún estudio se han evaluado objetivos como la reducción de embolias o la mortalidad, aunque el beneficio en este sentido es muy poco esperable, dada la escasa repercusión mostrada en la reducción de la duración o el número de episodios de FA.

Los estudios han demostrado una buena tolerancia clínica por parte de los pacientes a la estimulación auricular en la mayoría de los casos. No se han descrito síntomas graves, aunque sí el desarrollo de angina en pacientes con enfermedad coronaria y ocasionalmente proarritmia auricular, esto último especialmente con el algoritmo de sobreestimulación auricular. La posibilidad de proarritmia ventricular no se ha descrito en los estudios de eficacia realizados en pacientes con

marcapasos.

En general los algoritmos combinados han demostrado algo más de eficacia que los activados de forma aislada. El beneficio en la prevención de arritmias auriculares se ha observado en diversos subgrupos:

- Pacientes con arritmias auriculares de mecanismo focal (VIP Registry).
- Pacientes con carga de FA >6% (SAFARI)
- Pacientes con porcentaje de estimulación ventricular bajo (PIPAF).
- Pacientes con algoritmos anti ESA (supresión de ESA o estimulación en pausa compensatoria), especialmente si se documentan episodios de FA precedidos de ESA.

5.2.5. Estimulación auricular preventiva en pacientes con desfibrilador.

La experiencia reportada con los AEP es mucho más escasa en los pacientes con DAI que en los pacientes con marcapasos. No se han realizado estudios dirigidos a analizar específicamente el papel de estos algoritmos en la reducción de AA en los pacientes con DAI.

Existen dos estudios en pacientes con DAI en los que se han utilizado estos algoritmos de forma combinada junto a diversas terapias de EAT auricular, el *Wordwide Jewel AF* (148) y el *Wordwide Jewel AF Only* (149), que se describen en detalle más adelante. Los resultados de ambos estudios son contradictorios ya que en el primero de ellos se demuestra una reducción en el número de episodios de TA/FA, pero no así en el segundo. La población de ambos estudios es diferente: en el primero de ellos eran pacientes con AA e indicación de DAI por arritmias ventriculares y en el segundo eran pacientes con AA pero sin indicación convencional de DAI. Esto sumado al hecho de que se evalúen conjuntamente los algoritmos preventivos y los terapéuticos dificulta la extracción de conclusiones específicas sobre la eficacia de los AEP en los pacientes con DAI.

En ninguno de los estudios anteriores se describe proarritmia ventricular en relación con la activación de los AEP, por lo que se concluye que en pacientes con DAI este tipo de algoritmos son seguros. Sin embargo, posteriormente se han descrito casos aislados de inducción de arritmias ventriculares en relación al funcionamiento normal de este tipo de algoritmos en pacientes con DAI, como por ejemplo con el algoritmo de sobreestimulación auricular (150).

Se desconoce en qué proporción y en qué tipo de pacientes con DAI se activan este tipo de algoritmos en la práctica habitual y si su uso rutinario en esta población está justificado en base a la evidencia actual.

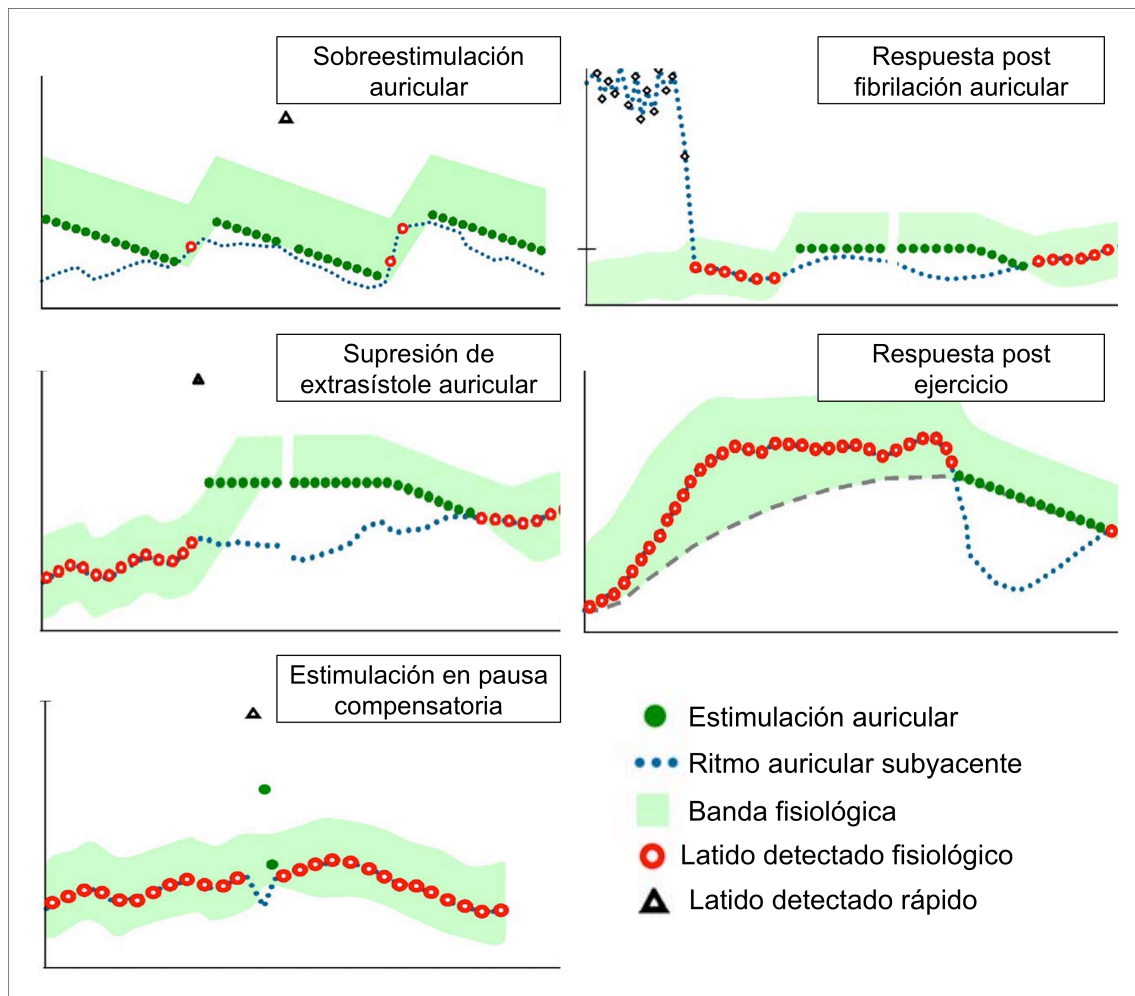


FIGURA 12. Funcionamiento de los diferentes algoritmos de estimulación preventivos (véase texto). Modificado de la referencia (151).

5.3. Tratamiento de las arritmias auriculares mediante la estimulación.

La mayoría de las arritmias cardíacas, especialmente si son organizadas y obedecen a un mecanismo reentrante, pueden ser interrumpidas mediante sobreestimulación. Esto es, la estimulación a una frecuencia más rápida que la de la propia taquicardia, conocida como EAT. La EAT consiste por tanto, en la liberación de trenes de impulsos a con una longitud de ciclo inferior a la de la taquicardia.

Es conocida desde hace mucho la eficacia de la sobreestimulación ventricular (EAT ventricular) para la interrupción de taquicardias ventriculares, tanto en las inducidas durante un estudio electrofisiológico (152-154), como en las taquicardias espontáneas que aparecen en pacientes portadores de DAI (155-157).

La eficacia de la EAT ventricular oscila en torno al 90%, presentando, como contrapartida, una incidencia de aceleración a una taquicardia ventricular más rápida o degeneración a una fibrilación ventricular. La incidencia de aceleración o degeneración es baja, aunque variable en función de las series (entre el 2% y el 18% de los casos). La eficacia y seguridad de la EAT ventricular tienen una relación inversa con la frecuencia cardíaca de la taquicardia (154,157). La principal ventaja de la EAT es que, a diferencia de las descargas de alta energía, pueden abortar las arritmias de forma indolora.

Con esta base científica y tras una experiencia clínica favorable en cuanto al tratamiento de las arritmias ventriculares mediante EAT, se han desarrollado las terapias de EAT auricular en los marcapasos y DAI con cable en la aurícula derecha cuyo objetivo es el de interrumpir las taquiarritmias auriculares una vez establecidas.

5.3.1. Tipos de estimulación antitaquicardia.

Existen dos tipos básicos de EAT: las ráfagas y las rampas, sobre los cuales pueden establecerse diversas variantes.

Las ráfagas son trenes de impulsos con una longitud de ciclo constante entre los diferentes impulsos (aunque siempre mayor que la de la taquicardia, como se ha indicado anteriormente).

Las rampas son secuencias de impulsos cuya longitud de ciclo, partiendo de un valor inferior al de la taquicardia, se va acortando progresivamente entre cada uno de los impulsos.

En el caso de la EAT auricular, se han implementado además dos variantes de ráfagas: la “ráfaga+” y la “ráfaga de 50 Hz”. La “ráfaga+” en cierto modo combina los criterios de una ráfaga y una rampa, ya que son trenes de estímulos a una longitud de ciclo constante seguidas de dos extraestímulos prematuros, es decir, con una longitud de ciclo por debajo de la de los latidos previos. La “ráfaga de 50Hz” es un tipo especial de ráfaga debido a su extraordinariamente corta longitud de ciclo (20ms, equivalente a 3.000 lpm), con una duración programable (entre 0,5 y 3 sg). Se trata de una terapia muy agresiva y con un índice muy elevado de aceleración o degeneración, motivo por el cual no se emplea como terapia para arritmias ventriculares.

5.3.2. Estudios en pacientes portadores de marcapasos.

El “*AT500 Verification Study*” evaluó de forma conjunta la precisión en la detección de arritmias auriculares, la eficacia de la activación combinada de tres AEP (sobreestimulación auricular, supresión de ESA y sobreestimulación post-FA), y la eficacia de la programación de terapias antitaquicardia auricular. Es un estudio no aleatorizado en el que se incluyeron a 325 pacientes con indicación convencional de marcapasos, teniendo la mayoría de ellos arritmias auriculares paroxísticas (294, 91%).

Se programaron dos zonas de detección de AA: una zona de TA: 220 a 360 ms, y una zona de FA: 100 a 270 ms. Existe una zona de solapamiento (220 a 270ms) en el que es preciso un criterio de estabilidad para clasificar como TA o FA el episodio. Se mide el segundo latido más largo y el segundo más corto de 12 latidos, si estos difieren en <25% de la mediana de estos latidos, se clasifica como "TA" y si difieren en >25% se clasifican como "FA".

Se programaron tres terapias: una "rampa" y dos "ráfagas+". Dichas terapias se administraban únicamente en los episodios de TA de duración mayor de un minuto. Se consideraba que la terapia es eficaz si se detectan 5 latidos consecutivos clasificados como ritmo sinusal o estimulado, con una patrón A:V normal, en una ventana de redetección de 3 minutos tras el ATP (si se inicia un nuevo episodio de TA/FA en esta ventana, se considera ineficaz la terapia). Tras un seguimiento de tres meses, se detectaron 52.468 episodios de TA/FA en 148 pacientes (45%). Fueron tratados con ATP 16.683 (el resto no se trataron por ser <1 min en un 54%, ser clasificados como FA desde el inicio del episodio en un 33% o tras iniciarse como TA y degenerar a FA antes del primer minuto: 12%). De los episodios tratados, el 53% fueron considerados terminados (eficacia cruda), siendo la eficacia ajustada (tras controlar episodios múltiples en un mismo individuo) del 41%. Si sólo se tienen en cuenta los episodios con electrograma almacenado (2.145), la eficacia cruda y ajustada fue del 43 y 36% respectivamente. El ATP fue más eficaz a frecuencias lentas, perdiendo claramente eficacia en longitudes de ciclo por debajo de 220ms.

No se demostró una reducción en la carga de TA/FA tras la activación de la EAT auricular. Hubo 26 episodios de FA persistente que requirieron cardioversión eléctrica en 24 pacientes, ninguno de ellos asociados con el ATP de una TA previa. El ATP tampoco dio lugar a palpitaciones, conducción AV 1:1 o arritmias ventriculares. No hubo diferencias en el número de episodios de TA/FA ni en la carga de TA/FA en relación con la activación de los AEP. Nueve pacientes sin embargo, refirieron palpitaciones tras activar los algoritmos preventivos (107).

En el estudio ATTEST (*"Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial"*) se evaluó la hipótesis de que la sobreestimulación de AA organizadas puede disminuir el desarrollo de FA. Se aleatorizaron 370 pacientes con indicación convencional de marcapasos e historia de TA/FA a estimulación DDDR con activación o no de EAT auricular y AEP. Las zonas de detección, las terapias empleadas y el criterio de éxito de la terapia fueron los mismos que el *"AT500 Verification Study"*. Los AEP utilizados también fueron los mismos. Tras tres meses de seguimiento, 270 pacientes (60%) tuvieron 54.976 episodios de TA/FA. 15789 fueron tratados con ATP (la eficacia cruda y la eficacia ajustada fueron del 54% y del 41% respectivamente). No se demostró reducción de la carga de FA o el número de episodios de FA en los pacientes en los que se activaron estas funciones, tampoco hubo reducción en el número de episodios sintomáticos. Hubo 65 cardioversiones eléctricas en 59 pacientes, sin diferencias entre ambos grupos. Este estudio aleatorizado y prospectivo confirma los hallazgos del estudio anterior. Esta ausencia de efecto puede deberse a que la combinación de AEP y de EAT auricular combinen efectos proarrítmicos y antiarrítmicos, sin haberse podido encontrar un subgrupo de pacientes respondedores (109).

Se publicó posteriormente un subestudio del ATTEST (158) en el que se siguió a los pacientes 3 meses más. Se aleatorizaron a mantener la programación inicial o a realizar una programación más agresiva, en la cual se podían alargar las zonas de detección y realizar terapias más agresivas (con un porcentaje de acoplamiento menor, mayor número de impulsos, extrasístoles más precoces en las "ráfaga+"), etc. La terapia agresiva aumentó el número de episodios terminados con ATP (55% vs 38%), sin diferencias en la frecuencia de los episodios o la carga de TA/FA. En este estudio se observó que la gran mayoría de los episodios de TA/FA se interrumpen en los primeros 10 minutos (en torno al 80%), y que los episodios de 24 horas o más suponen un porcentaje muy bajo (0,4%) pero que sin embargo influyen de forma desproporcionada en la carga de FA (38% en el grupo de programación inicial, 51% en el grupo de programación agresiva).

El estudio aleatorizado que más pacientes ha incluido para analizar la eficacia de los AEP y de la EAT auricular en pacientes con marcapasos es el estudio

MINERVA, recientemente publicado. Se reclutaron 1.300 pacientes con disfunción sinusal y antecedente de AA. Dichos pacientes se aleatorizaron a estimulación DDDR, estimulación DDDR con algoritmo de minimización de la estimulación ventricular ("MVP: *managed ventricular pacing*) y estimulación DDDR + MVP + 3 EAP + 2 EAT auriculares. Los pacientes del último grupo tuvieron una reducción de la incidencia de episodios de FA > 24 horas, FA > 7 días y FA permanente. Sin embargo, no hubo diferencias en el objetivo primario compuesto: muerte, hospitalización por causa cardiovascular o FA permanente (159).

5.3.3. Estudios en pacientes portadores de DAI.

Es conocido el limitado papel de los fármacos antiarrítmicos en el control de los episodios de FA, particularmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda, donde el riesgo de proarritmia y de efectos adversos de este tipo de fármacos es mayor. Los pacientes que se someten al riesgo del implante de un DAI para la prevención de muerte súbita por arritmias ventriculares, podrían obtener beneficio adicional si se implanta un DAI bicameral que ofrezca además la posibilidad de interrumpir las AA mediante estimulación.

Los primeros datos sobre el papel de la estimulación auricular en el tratamiento de AA de pacientes con DAI provienen de una serie retrospectiva con 30 portadores de DAI para prevención secundaria de arritmias ventriculares. Todos los pacientes tenían antecedentes de AA y a todos se les implantó un dispositivo con capacidad de detectar, almacenar y tratar AA (Medtronic 7250 Jewel AF). Se programaron únicamente terapias basadas en la estimulación (ráfagas, rampas o ráfagas de 50Hz), en ningún caso choques de alta energía. Tras un seguimiento medio de 20 meses, el tratamiento de las AA con el dispositivo fue eficaz en el 57% de los episodios detectados. No hubo casos de proarritmia ventricular en relación a las terapias de estimulación auricular (160).

En base a los resultados favorables en cuanto a seguridad del estudio anterior, se realizó un primer estudio multicéntrico de diseño cruzado con el mismo dispositivo, en el que se incluyeron a 269 pacientes con indicación

convencional de DAI y episodios de AA (≥ 2 en un año), llamado “*Worldwide Jewel AF*”. Se programaron dos zonas de detección (TA y FA) con longitud de ciclo solapable (nominal 320-170ms y 270-100ms respectivamente, aunque es programable por el investigador), aplicando criterios de estabilidad para diferenciar TA de FA en la zona de solapamiento. Los criterios de terminación de una TA/FA son los mismos que se han descrito anteriormente en el “*AT500 Verification Study*” (107). Se estudiaron dos AEP (supresión de ESA y sobreestimulación tras cambio de modo) y cuatro terapias, tres de ellas basadas en la sobreestimulación (rampa, “ráfaga +” y ráfaga de 50Hz) y una de alta energía (desfibrilación auricular). La desfibrilación auricular es una descarga con una energía programable, que puede activarse para ser liberada de forma automática o de forma dirigida por el paciente. Se administra siempre de forma sincronizada con el QRS, para evitar en lo posible episodios de proarritmia ventricular. Cuando el paciente estaba en el brazo de tratamiento, se activaban los tres AEP y al menos una de las terapias. Podían programarse hasta seis terapias en cada una de las dos zonas de detección. Para la zona de TA puede programarse la “ráfaga+” y/o la rampa en las dos primeras terapias, pero la tercera sólo puede ser una ráfaga de 50Hz y las tres restantes choques. Para la zona de FA sólo se puede programar una ráfaga de 50Hz seguida de choques. El tiempo hasta la administración de la terapia desde la detección es programable (entre 1 minuto y 24 horas), siendo nominalmente de 1 minuto para la TA y de 30 minutos para la FA. La activación de los AEP y de las terapias demostró una reducción significativa de la carga de FA medida en horas/mes. Se redujo la carga en un 87% (de 58,5 h/mes a 7,8 h/mes, $p=0,007$). Hubo asimismo una tendencia a la reducción del número de episodios (de 21,6/mes a 6,9/mes, $p=0,07$). Curiosamente, la reducción en la carga de FA no se correlacionó con la reducción en el número de episodios. Los pacientes con episodios infrecuentes y largos tuvieron mayor reducción de la carga de FA y aquellos con episodios frecuentes y cortos tuvieron mayor reducción en el número de episodios.

Los respondedores tuvieron una FEVI mayor que los no respondedores, sin encontrarse diferencias en otras características (tratamiento con fármacos

antiarrítmicos, frecuencia de estimulación, ratio TA/FA o frecuencia cardiaca de los episodios).

La eficacia global de las terapias de estimulación fue del 49% de los 332 episodios tratados (62% en los episodios clasificados como TA y 24% en los clasificados como FA). Las descargas fueron eficaces en 18 de los 23 episodios tratados de esta manera (78%). Aunque no se describe proarritmia relacionada con las terapias auriculares, hubo 4 choques inapropiados.

Se realizó un subanálisis seleccionando únicamente a los pacientes en los que no se programaron choques (41 pacientes), en los cuales la reducción de la carga de TA/FA se mantuvo (148).

A continuación se publicó un ensayo clínico del mismo grupo de trabajo, el *Worldwide Jewel AF Only* en el cual se incluyó a 144 pacientes en los que se implantó un DAI por FA sintomática y refractaria al tratamiento con al menos un fármaco antiarrítmico, que no tenían indicación convencional de DAI. Se utilizaron los mismos criterios de detección, los mismos AEP y las mismas terapias que en el ensayo *Worldwide Jewel AF* y se realizó un diseño cruzado con un año de seguimiento (AEP y terapias activadas o desactivadas). La detección adecuada de AA se produjo en el 99% de los casos. Se trataron 3.488 episodios durante el periodo de seguimiento. Se interrumpieron el 40% de los episodios tratados con sobreestimulación y el 87% de los episodios tratados con descargas. Se desconoce el impacto en la carga de TA/FA así como en la calidad de vida de esta intervención. Es destacable que hubo que explantar el DAI en un paciente debido a ansiedad asociada a la administración de choques. En 9 pacientes hubo que realizar una ablación del nodo AV por mal control de los episodios. Hubo 5 ictus relacionados con una ausente o inapropiada anticoagulación, aunque en ninguno de ellos existió una correlación cercana en el tiempo (<24h) con las terapias del dispositivo (149).

5.3.4. Conclusiones con respecto a la evidencia de la EAT auricular en los pacientes con dispositivos.

Las terapias basadas en la EAT auricular son eficaces en la interrupción de aproximadamente la mitad de los episodios de taquiarritmia auricular. La eficacia de las mismas es mucho mayor en arritmias organizadas que en la FA, donde el papel de estas terapias es mucho más limitado. Por otra parte, se concluye que la capacidad de interrumpir arritmias de la EAT auricular es, por otra parte, mucho más baja que en el caso de la EAT ventricular, incluso si sólo se tiene en cuenta en las arritmias organizadas.

Este tipo de terapias son bien toleradas por los pacientes, y resultan seguras, al no haberse detectado que produzcan proarritmia ventricular en la población de pacientes con marcapasos ni en la población de pacientes con DAI.

Es posible que la intervención del dispositivo en TA organizadas pueda reducir la incidencia de FA antes de que la arritmia primaria se desestructure. Sin embargo, el papel en la reducción en la carga de TA/FA de la sobreestimulación auricular sigue siendo controvertido. En los pacientes portadores marcapasos no se ha observado una reducción de la carga de TA/FA (utilizando de forma combinada EAT auricular y diversos AEP). Sin embargo, en el estudio "*Worldwide Jewel AF*" sí que se muestra una reducción significativa tanto del número de episodios como de la carga de TA/FA en pacientes con indicación de DAI, al emplearse de forma combinada con varios AEP.

6. ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA.

En condiciones normales el nodo sinusal es capaz de incrementar la frecuencia de disparo ante el aumento de las necesidades metabólicas del paciente, como por ejemplo durante el ejercicio físico. En ciertos pacientes con enfermedad del nodo sinusal, éste es incapaz de aumentar la frecuencia cardíaca de forma adecuada durante estas situaciones, lo que se conoce como incompetencia cronotrópica. Este fenómeno ocurre igualmente en los pacientes que se encuentran en FA con conducción lenta o ausente a los ventrículos, en quienes no existe función sinusal.

La incompetencia cronotrópica se define así como la incapacidad del corazón en alcanzar el 80% de la frecuencia cardíaca máxima (FCmax) predicha para la edad del paciente (estimada mediante la fórmula $FC_{max} = 220 - \text{edad}$) (161). La incompetencia cronotrópica tiene como resultado final la reducción de la capacidad funcional del paciente por intolerancia a esfuerzos, que se traduce en disnea, fatigabilidad, mareo, etc. Aun más, se ha observado a partir de pacientes del estudio Framingham, que la incompetencia cronotrópica constituye un predictor independiente de mortalidad (162).

Los marcapasos más primitivos mantenían una frecuencia de estimulación constante, lo cual es suficiente para mantener las necesidades metabólicas del paciente en reposo. Sin embargo dichos sistemas eran incapaces de adaptar la frecuencia de estimulación ante las demandas del paciente, por lo que a pesar de mantener una frecuencia mínima, no corregían los síntomas de los pacientes que presentaban incompetencia cronotrópica.

A finales de los años 70 y durante los años 80, se produjeron avances tecnológicos muy importantes en los marcapasos. Uno de ellos fue la incorporación de sistemas llamados biosensores. Un biosensor es un instrumento para la medición de parámetros biológicos, que suele combinar un componente de naturaleza biológica y otro de naturaleza física o química. En el caso de los

marcapasos, se realiza una medición de un parámetro biológico (como por ejemplo la actividad física) y se traduce en una señal eléctrica.

La finalidad última de estos biosensores es la de realizar una adaptación automática de la frecuencia de estimulación a las necesidades del paciente, y de este modo, corregir los síntomas derivados de la incompetencia cronotrópica. El primer marcapasos con biosensor incorporado fue implantado en 1978 por el grupo de Cammilli (163), pero el uso clínico de estos sistemas no se generalizó hasta mediados de los 80. Actualmente los biosensores se encuentran disponibles en la gran mayoría de los marcapasos y los desfibriladores disponibles en el mercado.

6.1. Denominación de la estimulación con respuesta en frecuencia en el código NASPE/NBG.

La capacidad estimulación con frecuencia adaptativa mediante biosensores se encuentra incorporada en el código NBG. Se trata de un código internacional de cinco letras propuesto por un comité de expertos de la Sociedad Norteamericana de Estimulación y Electrofisiología (NASPE) y del Grupo Británico de Estimulación y Electrofisiología (BGPE) (164).

Cada una de las cinco letras se asignan en función del lugar de estimulación, lugar de detección, tipo de respuesta ante una señal detectada, capacidad de respuesta en frecuencia y capacidad de estimulación en más de un sitio dentro de una misma cámara. En la Tabla se muestran las diferentes opciones del código NBG (**TABLA 1**). La estimulación mediante frecuencia adaptativa corresponde con la asignación de la letra “R” en la cuarta posición cuando esta función está activada. La quinta letra del código se encuentra actualmente en desuso.

Los modos de estimulación más comunes son la estimulación ventricular a demanda (VVI), la estimulación auricular a demanda (AAI), y la estimulación secuencial doble cámara (DDD). Cuando se activan los biosensores, estos modos de estimulación pasan a denominarse VVIR, AAIR y DDDR respectivamente.

I	II	III	IV	V
Cámara estimulada	Cámara detectada	Respuesta a la detección	Respuesta en frecuencia	Estimulación multisitio
0 = Ninguna	0 = Ninguna	0 = Ninguna	0 = No	0 = Ninguna
A = Aurícula	A = Aurícula	T = Disparo	R = Sí	A = Aurícula
V = Ventrículo	V = Ventrículo	I = Inhibición		V = Ventrículo
D = Dual (A+V)	D = Dual (A+V)	D = Dual (T+I)		D = Dual (A+V)

TABLA 1. Posiciones del código NASPE/NBG para la denominación de los distintos modos de estimulación en marcapasos y desfibriladores. La estimulación con respuesta en frecuencia se indica en la cuarta posición. Cuando las posiciones a la derecha son "0", se obvia en la denominación del modo de estimulación (ej: el modo DDD00 se denomina DDD).

6.2. Tipos de biosensores.

Un biosensor ideal debería cumplir todas estas características: 1) proporcionar una respuesta cronotrópica tan precoz como la que proporciona el nodo sinusal, 2) elevada sensibilidad y especificidad en la detección de situaciones que requieren una elevación de la frecuencia cardiaca, 3) la elevación de la frecuencia cardiaca debe ser proporcional a las demandas metabólicas del paciente, 4) la restauración de la frecuencia de estimulación basal una vez interrumpido el ejercicio debe realizarse a una velocidad inversamente proporcional a la intensidad del ejercicio realizado, 5) bajo coste, 6) mínimo consumo de batería y 7) programación sencilla.

En ausencia de un sistema que cumpla todas estas premisas, existen muy diversos tipos de sensores que se clasifican en función de la tecnología empleada para medir las necesidades metabólicas del paciente.

Los más generalizados son los sistemas que no precisan un electrodo específico para su funcionamiento, sino que son compatibles con los cables de estimulación convencionales: los sensores de actividad, los sensores del intervalo QT y los sensores de volumen/minuto respiratorio.

- Sensores de actividad. Son los sistemas más empleados en la actualidad. Su funcionamiento se basa en la detección de señales externas producidas por el ejercicio físico que realiza el paciente, que son transformadas en señales eléctricas cuya intensidad y frecuencia es proporcional al grado de actividad física, y que se traducen en distintos grados de aceleración de la frecuencia de estimulación del marcapasos. Existen dos tipos de sensores de actividad:
 - Transductor piezoeléctrico: es un cristal piezoeléctrico adosado a la carcasa del generador que detecta las vibraciones producidas por la actividad física.

- Transductor acelerómetro: consiste en una masa sin contacto con la carcasa alojada en la placa del circuito que permite medir las aceleraciones originadas por el movimiento del paciente.

Este tipo de sensores imitan de forma adecuada al nodo sinusal por su capacidad para aumentar rápidamente la frecuencia cardíaca al inicio del ejercicio. Cuando el ejercicio se interrumpe, aunque las señales de actividad detectadas finalizan bruscamente, producen una deceleración progresiva de la frecuencia de estimulación simulando la situación que tiene lugar de forma fisiológica. Otras de sus ventajas es que no consumen batería y presentan una programación sencilla y automática. Sin embargo no reaccionan ante demandas de aumento del gasto cardíaco no relacionadas con el ejercicio físico, como los estados de ansiedad o la fiebre. Además este tipo de sensores, especialmente los piezoeléctricos, pueden verse influidos por vibraciones externas o presentar respuestas cardíacas inapropiadamente rápidas ante movimientos que no las demandan, como por ejemplo bajar escaleras, la risa o la tos. Tras un ejercicio intenso y/o prolongado, pueden volver a la frecuencia basal antes de lo necesario, al ser incapaces de reconocer situaciones de deuda de oxígeno, como sí ocurre en los sensores fisiológicos. No se han observado diferencias en términos de calidad de vida al comparar el uso de transductores piezoeléctricos con respecto a los acelerómetros (165).

- Sensores del intervalo QT. Estos sistemas se basan en el acortamiento del intervalo QT que se produce como consecuencia del aumento del tono simpático. Miden el intervalo entre el estímulo del marcapasos y la máxima pendiente negativa del intervalo QT (166). La principal ventaja es que permiten iniciar una respuesta cronotrópica ante situaciones diferentes al ejercicio físico, como el estrés emocional o la fiebre. Los principales inconvenientes son su respuesta de acción lenta, la imposibilidad de utilizarse en marcapasos auriculares y la influencia producida por situaciones como la isquemia, la extrasistolia ventricular o el efecto de ciertos fármacos.

- Sensores de volumen/minuto respiratorio. Este tipo de sensores estiman las demandas metabólicas del paciente a partir del cálculo del volumen/minuto respiratorio. Para ello realizan mediciones de la impedancia transtorácica por medio de un impulso eléctrico emitido entre el electrodo proximal del cable bipolar ventricular y la carcasa del generador (167-169). La impedancia torácica aumenta con la inspiración y disminuye con la espiración, por lo que la amplitud de dichos cambios es proporcional al volumen corriente. Estos sensores responden también a los aumentos de demandas metabólicas no relacionados con el ejercicio. Sin embargo, son de respuesta lenta, tienen un consumo de energía adicional, y su rendimiento puede verse afectado por la presencia de enfermedades respiratorias.
- Otros tipos de sensores. Se han desarrollado otros múltiples sistemas para adaptar la frecuencia de estimulación a las necesidades metabólicas del paciente. Son sistemas que precisan electrodos especiales. Entre ellos están los sensores de temperatura (170), los de saturación de oxígeno (171), los de pH (172), los de impedancia y intracardiaca (173) o los que miden la aceleración endocárdica (174).

Como se ha reseñado anteriormente, ningún sensor por sí mismo puede imitar completamente el comportamiento del nodo sinusal. Es por ello que ciertos dispositivos, existen sistemas de doble sensor, cuyo fin es la de compensar las deficiencias existentes en los distintos sensores. En estos casos la combinación más habitual es el empleo de un sensor de actividad asociado a un sensor fisiológico, como el del intervalo QT o el de volumen/minuto respiratorio (175).

A pesar de las ventajas teóricas de los sistemas de doble sensor, diversos estudios que han analizado su uso en la práctica clínica no ha demostrado ventajas con respecto a los marcapasos con sensor único (165,176).

6.3. Parámetros programables de la estimulación con respuesta en frecuencia.

Cuando se programa en un paciente una ERF, pueden programarse cuatro parámetros básicos:

- El umbral de actividad del sensor, es decir, la actividad física o carga de trabajo mínima con la que la frecuencia de estimulación dirigida por el sensor supera la frecuencia límite inferior o frecuencia de reposo. Sería el equivalente a la sensibilidad de un electrodo a la señal de entrada, pero en lugar de la señal intracardiaca, se trata de la sensibilidad a la señal generada por el acelerómetro. Este umbral suele programarse de forma semicuantitativa. En el caso de los DAI Medtronic, este umbral puede programarse en “*low*” (bajo), “*medium low*” (medio bajo), “*medium high*” (medio alto) y “*high*” (alto). Un umbral bajo significa que una pequeña carga de ejercicio es suficiente para iniciar la ERF. Para que la ERF se active de forma apropiada, el umbral debe ajustarse al tipo de actividad que realiza el paciente. En un paciente con escasa actividad física, dicho umbral puede reducirse para que movimientos corporales pequeños influyan más en la frecuencia de estimulación. En el lado contrario, puede aumentarse el umbral de actividad en pacientes muy activos para evitar que los movimientos pequeños influyan de forma innecesaria en la frecuencia de estimulación.
- La frecuencia máxima de estimulación dirigida por el sensor. Es la frecuencia máxima que puede alcanzar la ERF. Algunos sistemas, como es el caso de los DAI Medtronic, pueden tener una frecuencia intermedia para las actividades de la vida diaria (“*Activity daily life, [ADL] Rate*”), en la que se mantiene cuando se alcanza cierto umbral de actividad, saltando hacia una frecuencia máxima conocida como frecuencia de ejercicio (“*Exertion Rate*”) cuando se supera un umbral de actividad superior.
- Aceleración de actividad: es la pendiente de respuesta de la frecuencia de estimulación al aumento de la señal del sensor. Esta pendiente, expresada en

segundos en los DAI Medtronic, puede programarse más o menos rápida, en función de la edad y del tipo de actividad del paciente. Una pendiente muy lenta puede dar lugar a que la respuesta en frecuencia se produzca muy tardíamente y por tanto no adapte adecuadamente la frecuencia cardíaca a la actividad del paciente. Por el contrario, una pendiente demasiado rápida puede producir síntomas en el paciente por un incremento brusco de la frecuencia cardíaca con pequeños incrementos de la actividad. Algunos fabricantes incorporan una doble pendiente: una para nivel bajo de actividad (hasta la frecuencia de actividades cotidianas) y otra para niveles altos (hasta la frecuencia de ejercicio), por lo que ambas pueden programarse por separado.

- Deceleración de actividad: es la pendiente de recuperación hasta la frecuencia básica de estimulación, una vez finalizada la actividad. La mayor parte de los fabricantes incorporan la posibilidad de programar una pendiente de recuperación rápida o lenta. En los DAI Medtronic, se programa en minutos (ej: 5 minutos), aunque puede programarse un algoritmo llamado “*exercise*” según el cual la pendiente de recuperación es proporcional a la duración e intensidad de la actividad medida por el sensor. De este modo, ejercicios más intensos y prolongados dan lugar a pendientes más lentas de manera que intenta ser lo más fisiológico posible.

Por lo general, estos parámetros vienen ajustados de fábrica y son de utilidad para la mayoría de los pacientes, aunque en ciertos casos puede ser conveniente ajustarlos de forma individual. La **FIGURA 13** muestra como interaccionan los distintos parámetros programables de la ERF.

La evaluación de la ERF se realiza mediante el análisis del informe de los histogramas de frecuencia. Los gráficos, como los que se muestran en la **FIGURA 14** muestran los porcentajes de estimulación en cada rango de frecuencias de forma comparativa entre la interrogación actual del dispositivo y la anterior.

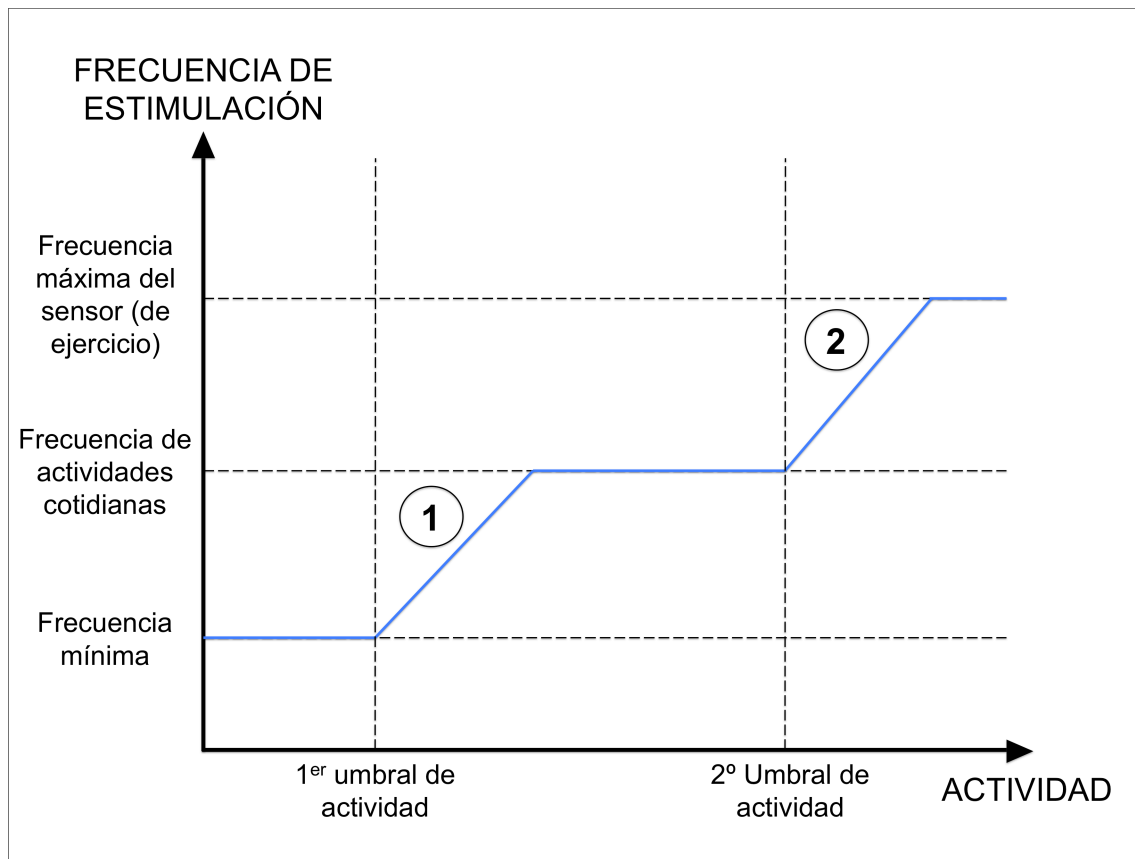


FIGURA 13. Parámetros programables de la estimulación con respuesta en frecuencia. La frecuencia máxima del sensor, el umbral de actividad y la pendiente de respuesta en frecuencia son parámetros comunes a todos los sistemas. En algunos dispositivos puede programarse una frecuencia intermedia (llamada de actividades cotidianas) y en consecuencia, dos umbrales de actividad y dos pendientes de respuesta en frecuencia (señaladas en la figura con los números 1 y 2).

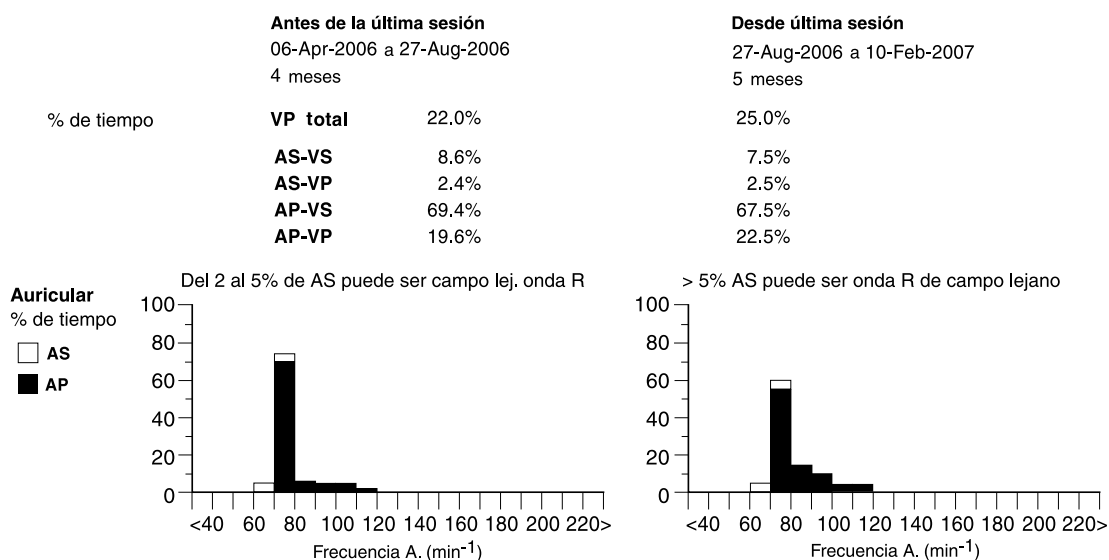


FIGURA 14. Ejemplo del informe de un paciente con estimulación con respuesta en frecuencia con una frecuencia máxima del sensor programada en 120 lpm. Los histogramas de frecuencia antes de la última revisión se concentran mayoritariamente en el rango entre los 70 y los 80 lpm (histograma de la izquierda). Tras diversas modificaciones terapéuticas realizadas, aumentó la actividad del paciente, lo que se traduce en un mayor tiempo con estimulación auricular en frecuencias más altas (histograma de la derecha)

Justificación, hipótesis y objetivos

1. JUSTIFICACIÓN

Una de las funciones básicas del nodo sinusal es la de adaptar la frecuencia cardíaca a las necesidades metabólicas del organismo. En los pacientes con marcapasos, la ERF se venido desarrollado desde hace más de 30 años con el objetivo de realizar esta función cuando el nodo sinusal no puede realizarla (presenta incompetencia cronotrópica) o bien cuando el paciente carece de función sinusal (p.e: cuando está en FA permanente y es portador de un marcapasos ventricular). El uso de este tipo de estimulación se ha asociado con una mejoría en parámetros hemodinámicos, consumo de oxígeno, capacidad funcional y síntomas en los pacientes con insuficiencia cronotrópica en la mayoría de estos estudios (168,177-182). No obstante, este efecto positivo no siempre ha podido demostrarse (183), especialmente cuando en la población estudiada no se constata incompetencia cronotrópica (184).

La evidencia científica de la ERF, aunque globalmente favorable, se basó inicialmente en estudios monocéntricos, con un número de pacientes bajo, cruzados, y en su mayoría no aleatorizados. Sin embargo fue suficiente para la que los biosensores de incorporaran a la circuitería de los marcapasos de forma rápida y exponencial. Así, la ERF estaba disponible en el 2,6% de los pacientes en 1986, en el 38,4% en 1996 (185),alcanzando el 99,3% en 2002 (186).

Posteriormente a la generalización del uso de los biosensores en los pacientes con marcapasos, se publicó el estudio *ADEPT* (187), un estudio a gran escala en el que se aleatorizó la estimulación DDD frente a la estimulación DDDR en 872 pacientes con indicación de marcapasos e insuficiencia cronotrópica demostrada en una prueba de esfuerzo. No se encontraron diferencias en el objetivo primario del estudio: los indicadores de calidad de vida medidos tras el primer año de seguimiento. Además, se observó una incidencia de ingresos por insuficiencia cardíaca llamativamente mayor en los pacientes con estimulación DDDR. Algunas limitaciones del estudio son el diseño no ciego, la programación a la baja de la respuesta en frecuencia (sólo 12 lpm de diferencia media entre la frecuencia DDD y la frecuencia DDDR) y la selección de una

población más joven debido a la exclusión de los pacientes con capacidad funcional más baja.

Aunque en ciertos pacientes con marcapasos el uso de sensores ofrezca beneficios clínicos, los datos del estudio *ADEPT* obligan a cuestionar el uso generalizado de la ERF debido a la ausencia de beneficio clínico e incluso por presentar posibles contrapartidas indeseables como contribuir al empeoramiento de síntomas como la angina o la insuficiencia cardiaca, disminuir la duración de la batería del dispositivo y encarecer el coste del mismo.

Las guías americanas sobre tratamiento mediante dispositivos de las alteraciones del ritmo cardiaco, no recogen ningún comentario ni realizan ningún grado de recomendación con respecto al uso de la ERF en pacientes con necesidad de estimulación. Únicamente reflejan la posibilidad de activar la ERF SI se desea (12).

Las guías europeas, en cambio, reflejan que existe suficiente evidencia científica que apoya la superioridad de la ERF ventricular (VVIR) frente a la estimulación ventricular convencional (VVI), pero que la evidencia es mucho más débil en el caso de la ERF auricular (AAIR o DDDR) con respecto a la estimulación auricular convencional (AAI o DDD) (35). Estas guías indican la ERF auricular como una recomendación grado IIa con nivel de evidencia C en los pacientes con enfermedad del nodo sinusal asociada a insuficiencia cronotrópica, especialmente si son jóvenes y físicamente activos. En pacientes con FA y bloqueo AV completo, se establece una recomendación grado I con nivel de evidencia C para la ERF ventricular.

Por otra parte se ha postulado la posibilidad de un efecto proarrítmico relacionado con la estimulación rápida de las aurículas en los paciente portadores de marcapasos, aunque los datos en este sentido son escasos, se basan en estudios con pocos pacientes y varían en función de la población estudiada (188,189). Mientras que hay estudios que muestran que este tipo de estimulación reduce la aparición de AA en pacientes con incompetencia cronotrópica, sin embargo en

otros se muestra que los pacientes que no precisan ERF, este tipo de estimulación se asocia a una mayor incidencia de AA (184).

La evidencia favorable de la ERF auricular en ciertos pacientes con indicación de estimulación por marcapasos ha dado lugar posteriormente a la incorporación de los biosensores en los DAI. Curiosamente, apenas se ha estudiado el papel de este tipo de estimulación en los pacientes con DAI. Es más, la mayor parte de la evidencia científica de los DAI en términos de supervivencia se ha obtenido en ensayos clínicos realizados con dispositivos monocamerales, con excepción del ensayo MADIT 2 (8) y de los ensayos con DAI-TRC, por lo que se basa en pacientes que en su mayoría no han recibido estimulación auricular. Probablemente debido a la escasa evidencia científica favorable al uso de la ERF auricular en la población con DAI, en las guías no se realiza ninguna mención sobre la conveniencia o no de programar este modo de estimulación en pacientes con DAI bicameral o tricameral.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la cardiopatía de los pacientes con indicación de DAI difiere en muchos aspectos de los pacientes portadores de marcapasos (en cuanto a función ventricular, presencia de insuficiencia cardiaca, riesgo arrítmico, etc.), y que globalmente, la necesidad de ERF debido a incompetencia cronotrópica es menor que la de los pacientes indicación de DAI que en los pacientes con indicación de marcapasos.

En relación con lo expuesto anteriormente, el uso de ERF auricular en pacientes con DAI plantea una serie de interrogantes no resueltos en la actualidad.

- No existen recomendaciones en las guía de práctica clínica sobre la indicación de ERF auricular en los pacientes con DAI.
- La proporción de pacientes con DAI que reciben ERF auricular en la práctica clínica es desconocida, al no haberse publicados estudios a este respecto ni haber datos en los diferentes registros que examinen esta cuestión.

- El potencial efecto antiarrítmico o proarrítmico de la ERF auricular en los pacientes con DAI no ha sido establecido hasta el momento en la literatura médica.

Con respecto a este último punto, la identificación de los factores asociados a la aparición de AA en general y de FA en particular en los pacientes con DAI es de vital importancia ya que es conocida su repercusión negativa en el pronóstico, en la calidad de vida y en la incidencia de terapias apropiadas e inapropiadas.

Antes de plantear un estudio con un diseño de intervención centrado en la búsqueda de eventuales beneficios o riesgos de la ERF auricular en los pacientes con DAI, es oportuno recabar datos sobre eficacia y seguridad de este tipo de estimulación en la práctica clínica. El registro *Umbrella* representa una oportunidad de indudable valor en este sentido. Este registro permite obtener datos basados en una población amplia de pacientes, conocer la implementación en la práctica clínica de las distintas herramientas de diagnósticas y terapéuticas disponibles en los DAI al tratarse de un registro multicéntrico a nivel nacional, tener acceso de forma fiable y sistemática a los episodios arrítmicos almacenados en el DAI gracias a la integración de los pacientes en un sistema de monitorización remota y por último, disponer de datos con tras un seguimiento clínico muy prolongado.

El presente estudio basado en la población *Umbrella* se realiza con el fin de obtener datos que ayuden en la valoración del beneficio/riesgo de la ERF auricular en los pacientes con DAI y favorezcan un uso individualizado de este tipo de programación.

2. HIPOTESIS

Se formulan las siguientes hipótesis de trabajo:

Hipótesis nula (H_0): La ERF auricular no tiene un efecto significativo sobre la incidencia de AA en los pacientes portadores de DAI.

Hipótesis alternativa (H_a): La ERF auricular se relaciona con un aumento de la incidencia de AA en los pacientes portadores de DAI.

3. OBJETIVOS

La finalidad del presente estudio es analizar el posible efecto proarrítmico de la estimulación con respuesta en frecuencia en los pacientes con DAI, tanto de forma global como en distintos subgrupos definidos según la cardiopatía subyacente y el tipo de estimulación. Para ello se describen los siguientes objetivos:

Objetivos primarios:

- Determinar la relación entre la activación de la ERF auricular y la incidencia de AA en pacientes con DAI.
- Determinar en qué subgrupos, si los hubiere, existe una mayor asociación entre la ERF auricular y la incidencia de AA.

Objetivos secundarios:

- Determinar en qué proporción de pacientes con DAI se programa la ERF auricular, y los criterios en los que se basa la decisión de utilizar este modo de estimulación en DAI en la práctica clínica.
- Conocer la implementación en la práctica clínica de otras funciones dirigidas a reducir la carga de AA en pacientes con DAI como los AEP y las terapias antitaquicardia auricular.
- Determinar los predictores independientes del desarrollo de AA sostenidas en pacientes con DAI
- Determinar la relación entre la activación de la ERF auricular y el porcentaje de estimulación auricular derecha en los pacientes con DAI, y la eventual asociación de esta última con el desarrollo de AA.

- Determinar la relación entre la activación de la ERF auricular y el porcentaje de estimulación ventricular en los pacientes con DAI.
- Determinar la relación entre la activación de ERF y el número de terapias antitaquicardia ventricular en pacientes con DAI.

Métodos

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo es un estudio multicéntrico a nivel nacional, con un diseño observacional prospectivo y retrospectivo de cohortes.

Se compara la incidencia de AA en dos cohortes de pacientes con DAI: la cohorte de pacientes con DAI bajo estimulación convencional (AAI y/o DDD) y la cohorte de pacientes con DAI bajo ERF (modo AAIR y/o DDDR) durante el seguimiento.

2. MARCO DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio se ha desarrollado dentro del marco para la investigación observacional ofrecido por el registro nacional *Umbrella* (Incidencia de arritmias en la población española con un DAI Medtronic), inscrito en *ClinicalTrials.gov* con el código NCT01561144. Dicho registro, promocionado por la compañía *Medtronic* (Medtronic Inc, Minneapolis, MN, EE.UU.) incluye a pacientes portadores de DAI fabricados por Medtronic que están dados de alta en el sistema de monitorización remota (*CareLink Home Telemonitoring System*).

El registro *Umbrella* se inició en agosto de 2011, tiene una duración estimada de 5 años, participan 43 hospitales españoles y, en el momento de la redacción de este trabajo, se encuentra en fase de reclutamiento. La aprobación por parte del comité ético de cada hospital es un requisito indispensable para su participación en el registro. La inclusión de los pacientes en el registro se realizó previa obtención por escrito de su consentimiento informado (**ANEXO 1**).

El presente trabajo es un subestudio realizado sobre una población específica de los pacientes incluidos en el registro. Se remitió el proyecto del subestudio al comité científico del registro *Umbrella*, recibiendo su aprobación en julio de 2012.

3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados entre agosto de 2011 (inicio del registro *Umbrella*) y julio de 2012.

Los objetivos principales y secundarios del estudio se basan en el análisis de la detección de AA por parte de los dispositivos. Por este motivo se incluyó únicamente a pacientes con DAI que tuvieran un cable implantado en la aurícula derecha.

Los criterios de inclusión y de exclusión se definen a continuación

3.1. Criterios de inclusión.

1. Pacientes incluidos en el registro *Umbrella*, lo que implica a su vez:
 - a. Portadores de DAI de la marca Medtronic debido a una indicación acorde a las guías de práctica clínica actuales (11)
 - b. Seguimiento bajo en el sistema de monitorización remota de Medtronic “*CareLink Home Telemonitoring System*”
 - c. Consentimiento informado por escrito aceptando la participación en el registro.
2. Pacientes portadores de un cable de detección/estimulación en la aurícula derecha. Esto incluye los siguientes tipos de DAI
 - a. DAI bicameral (cable en la aurícula derecha y en el ventrículo derecho)
 - b. DAI tricameral (cable en la aurícula derecha, en el ventrículo derecho y en el ventrículo izquierdo).

3.2. Criterios de exclusión.

1. Pacientes en FA permanente, definida desde el punto de vista de la detección de AA por parte del dispositivo, como la existencia de un porcentaje de detección de arritmias auriculares >95% registrado en el DAI
2. Pacientes con dispositivo programado en modo VVI

4. SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes del estudio se realizó de forma remota a través del sistema *CareLink Home Telemonitoring System* (en adelante, *Carelink*).

Dicho sistema se compone de un monitor que el paciente debe instalar en su domicilio conectándolo a una fuente de alimentación eléctrica y a la línea telefónica. El sistema monitoriza diariamente el funcionamiento del desfibrilador envía la información obtenida a un servidor seguro, desde el cual se transmite al centro médico encargado del seguimiento del paciente, visualizándose a través de una página web (**FIGURA 3**). Existen tres tipos de transmisiones de información:

- Transmisiones periódicas o rutinarias. Se realizan regularmente cada 3 meses. Se envían los datos relacionados con el funcionamiento del dispositivo para su evaluación por parte del personal sanitario responsable del seguimiento del DAI.
- Transmisiones urgentes o alertas. Cuando el sistema detecta una alteración potencialmente grave (como por ejemplo un cambio brusco de la impedancia de un cable o la descarga del DAI), realiza una transmisión automática urgente que permite ser evaluada en las siguientes horas por parte del personal sanitario.
- Transmisiones manuales. Se realizan cuando el paciente presenta ciertos síntomas o por indicación por vía telefónica del personal sanitario. Para tal fin el monitor dispone de una antena que debe colocar encima del dispositivo para realizar la transmisión

Una vez autorizado el estudio, se analizaron retrospectivamente todas las transmisiones realizadas por cada uno de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Las transmisiones analizadas fueron generadas entre julio de 2008 y julio de 2012.

5. MATERIAL

Se han empleado en este trabajo dispositivos DAI Medtronic con capacidad de seguimiento remoto. En la **TABLA 1** se exponen los modelos de DAI que fueron utilizados en el estudio.

Todos los modelos empleados en el estudio, además de la funciones antitaquicardia ventricular, tienen además las siguientes posibilidades:

- Administración de ERF.
- Detección y almacenamiento de AA.

Existen otras dos funciones relacionadas con el manejo de las AA, presentes en todos dispositivos salvo en los modelos *Maximo II DR* y *Maximo II CRT-D*.

- Algoritmos de estimulación para prevención de AA.
- Terapias antitaquicardia auricular: EAT y descargas de alta energía dirigidas a tratar AA.

La programación del modo de estimulación (con o sin ERF), de las zonas de detección de arritmias ventriculares, de las terapias antitaquicardia ventricular y, en los dispositivos en los que estaban disponibles, de los algoritmos de estimulación preventivos y terapias antitaquicardia auricular; se realizó a criterio de los médicos implantadores.

5.1. Detección de arritmias auriculares.

Los DAI Medtronic empleados en el estudio identifican el inicio de una taquiarritmia auricular cuando se cumplen los dos criterios siguientes:

- “Mediana de frecuencia auricular”. Se cumple cuando la mediana de los 12 intervalos auriculares más recientes es más rápida que la FDT programada.
- Detección bicameral “lógica”. Se cumple cuando existen al menos 2 eventos auriculares detectados por cada intervalo ventricular durante un número determinado de eventos ventriculares desde el inicio del episodio.

Desde el momento en el que se cumplen, además del criterio de mediana de frecuencia auricular, el criterio de detección bicameral lógica durante tres latidos ventriculares consecutivos, el dispositivo activa un contador de “tiempo de TA/FA” (con el que posteriormente se calcula el porcentaje tiempo en TA/FA).

La activación del contador “episodio de TA/FA” requiere una mayor duración de la taquiarritmia, por lo que se produce sólo cuando además de cumplirse el criterio de mediana de frecuencia auricular, existe el criterio de detección bicameral lógica se cumple durante 32 latidos ventriculares desde el inicio del episodio. De este modo se pretende realizar un conteo más apropiado de los episodios de TA/FA que son realmente sostenidos, sin perder precisión en el cálculo del porcentaje de tiempo en TA/FA. La detección de episodios de TA/FA de este modo, son los que dan lugar a la liberación de terapias antitaquicardia auricular en los dispositivo en los que estén disponibles y activadas.

Todos los pacientes del estudio tenían activada al menos una ventana de detección de AA. La frecuencia de corte para la detección de AA nominal (establecida por defecto en cada dispositivo) es de 350 ms (171 lpm). No obstante, esta frecuencia puede cambiarse a criterio del médico responsable del seguimiento de cada paciente, existiendo un rango de frecuencias de corte entre 430 y 170 ms (140 y 353 lpm).

Una vez detectada la taquiarritmia auricular, el dispositivo realiza un CAME a un modo asíncrono (DDI), siempre y cuando esté activada la función de CAME en el DAI.

El dispositivo considera que se ha producido el final de un episodio de TA/FA cuando se identifica un ritmo auricular normal (sinusal o estimulado) durante 5 intervalos ventriculares consecutivos.

La detección de arritmias ventriculares tiene prioridad sobre la detección de TA/FA, de manera que cuando se detecta una TA/FA, el dispositivo aplaza la detección de la AA hasta la finalización de la arritmia ventricular.

5.2. Algoritmos de estimulación preventivos y terapias antitaquicardia auricular.

Existen tres tipos de algoritmos de estimulación preventivos que pueden activarse de forma aislada o combinada en todos los DAI que disponen de este tipo de estimulación. Estos algoritmos son los siguientes:

- Sobreestimulación auricular ("*Atrial Preference Pacing*")
- Respuesta post-ESA ("*Atrial Rate Stabilization*")
- Sobreestimulación post cambio de modo ("*PMOP*")

En los dispositivos con terapias antitaquicardia auricular pueden programarse, de forma aislada o combinada, cuatro tipos de terapias:

- Rampa
- Ráfaga seguida de dos latidos con un acoplamiento más corto ("*Ráfaga+*")
- Ráfaga de 50 Hz
- Cardioversión (descarga de alta energía)

Una vez administrada una terapia auricular, el dispositivo abre una ventana de redetección. En este periodo puede confirmarse el fin de la taquiarritmia (identificación de ritmo auricular normal durante 5 latidos ventriculares). Si no ocurre así, el episodio se mantiene abierto y en caso de que se redetecte la arritmia auricular durante otros 32 latidos ventriculares, se libera la siguiente terapia que esté programada.

5.3. Estimulación mediante respuesta en frecuencia.

Todos los DAI Medtronic disponibles actualmente incorporan un sistema de respuesta en frecuencia basado en un sensor de actividad tipo acelerómetro integrado en el dispositivo. La actividad del paciente puede estimarse mediante la frecuencia y amplitud de la señal proporcionada por el acelerómetro.

Cuando se activa el sensor, pueden programarse tres frecuencias de estimulación: la frecuencia mínima, la frecuencia de actividades cotidianas y la frecuencia máxima del sensor. En función de los recuentos de actividad se incrementa la frecuencia de estimulación a por medio de dos pendientes ascendentes.

La ponderación de la actividad necesaria para activar la frecuencia de actividad es la respuesta de actividades cotidianas (ADL) y la ponderación de la actividad necesaria para pasar de la frecuencia de actividad cotidiana a la frecuencia máxima es la “respuesta de esfuerzo”. Ambas respuesta son programables manualmente, o pueden ajustarse de forma automática, activando el parámetro “optimización del perfil de frecuencia”. En tal caso es el dispositivo el que ajusta la respuesta de actividad cotidiana y la respuesta al esfuerzo en función de los promedios de tiempo que el paciente se mantiene en las distintas frecuencias de estimulación.

Pueden asimismo programarse los tiempos que tarda el dispositivo en acelerar y decelerar la frecuencia de estimulación, a través de los parámetros “aceleración de actividad” y “deceleración de actividad”, con el fin de suavizar el

comportamiento en frecuencia del sensor. Se puede programar un tiempo en segundos o minutos en cualquiera de estos parámetros, y además en el parámetro “deceleración de actividad” puede programarse la opción “ejercicio”. En este caso, tiempo de deceleración ocurre de forma proporcional a la duración del ejercicio (hasta un máximo de 20 minutos), intentando de esta forma imitar más de forma más fiel el comportamiento fisiológico del nodo sinusal.

Otros parámetros programables en los dispositivos Medtronic:

- Respuesta del sensor para las actividades cotidianas y para el ejercicio. Indica la cantidad de actividad (en intensidad y duración) que tiene que registrar el sensor para alcanzar la frecuencia de actividades cotidianas y la frecuencia de ejercicio. Un valor mayor implica que estas frecuencias se alcancen con actividades más cortas y menos intensas y viceversa.
- Puntos de corte para frecuencia de actividades cotidianas (“*ADL Setpoints*”) y para frecuencia de ejercicio (“*Exertion Setpoints*”). Es el valor que debe marcar el sensor (en una escala de 1 a 180) para que la frecuencia objetivo del sensor sea la de actividades cotidianas o la de ejercicio. Un valor más bajo hace que se necesite una actividad menos intensa para alcanzar la frecuencia objetivo. Este valor se ajusta automáticamente cuando se activa el algoritmo de optimización del perfil de frecuencia (véase a continuación).
- Algoritmo de optimización del perfil de frecuencia “*Rate Profile [RP] Optimization*”. Si se activa esta función, el dispositivo ajustará los valores “Ajuste de actividades cotidianas” y “Ajuste de frecuencia máxima” automáticamente. El ajuste se realiza diariamente en base a los perfiles diario y a largo plazo de la frecuencia indicada por el sensor, así como los parámetros “Respuesta de actividades cotidianas” y Respuesta de esfuerzo”.

6. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables recogidas para el estudio, se clasifican en variables basales y en variables obtenidas durante el seguimiento.

6.1. Variables basales.

- Características clínicas de los pacientes:
 - Edad
 - Sexo
 - Cardiopatía
 - Indicación de DAI (prevención primaria o secundaria)
 - Presencia de insuficiencia cardiaca, y en su caso, la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA)
 - Antecedentes médicos
- Características de los dispositivos:
 - Tipo (bicameral o tricameral)
 - Modelo
 - Modo de estimulación AAI, DDD convencionales o AAI con algoritmos de prevención de la estimulación del ventrículo (*Managed ventricular pacing*). En caso de que estos algoritmos estén activados, el modo de estimulación pasa a denominarse AAI->DDD.
 - Programación de la ERF
 - Frecuencia de corte para detección de AA
 - Activación de AEP, en el caso de estar disponibles
 - Activación de terapias antitaquicardia auricular, en el caso de estar disponibles
- Encuesta sobre hábitos de programación: Se realizó una encuesta sobre hábitos de programación de la ERF auricular a los investigadores principales de cada uno de los centros participantes en el estudio

Umbrella. Se solicitó que puntuasen del 1 al 5 la relevancia de potenciales criterios o motivos que llevan a programar un modo de ERP auricular en pacientes con DAI bicameral o tricameral. La escala ordinal para puntuar la relevancia establecida en la encuesta fue la siguiente: 1 = ninguna relevancia. 2= poca relevancia. 3=cierta relevancia, 4=bastante relevancia. 5=mucha relevancia. Los ítems que se evaluaron fueron:

- Presencia de disfunción sinusal
- Presencia de bradicardia sinusal farmacológica
- Prevención de AA en pacientes con antecedente de FA
- Mejorar la capacidad funcional
- Uso rutinario

6.2. Variables obtenidas durante el seguimiento.

La recogida de variables se realiza a través del seguimiento remoto se realizó de forma prospectiva en todos los casos. En los pacientes que estaban incluidos en un sistema de seguimiento remoto previamente a la inclusión en el estudio, se recogieron también las variables de forma retrospectiva (desde la fecha de inclusión en el estudio hasta la fecha de alta en el seguimiento remoto).

- Tiempo de seguimiento (meses)
- Porcentajes de estimulación auricular.
- Porcentajes de estimulación ventricular.
- Episodios de TA/FA
 - Número total de los episodios detectados
 - Duración total de los episodios detectados
 - Carga de TA/FA, definida como el porcentaje de tiempo de registro de TA/FA en relación periodo de tiempo total monitorizado.
 - Días hasta episodio de TA/FA > 5 minutos
 - Días hasta episodio de TA/FA >23 horas

- Terapias antitaquicardia ventricular
 - Terapias EAT ventricular
 - Descargas de alta energía

Las características clínicas de los pacientes se obtuvieron mediante un cuaderno de recogida de datos, que fue cumplimentado en el momento de la inclusión del paciente en el registro *Umbrella* (ver **ANEXO 2**).

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Con el fin de calcular el tamaño de la muestra necesario se realizó un estudio piloto con 30 pacientes procedentes del registro *Umbrella* que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente, para determinar la proporción de pacientes portadores de DAI que recibían ERF, el porcentaje medio de tiempo en TA/FA y su distribución estándar. El número de pacientes con respuesta en frecuencia activada fue de 8 (26,7%), la proporción media del tiempo en FA del 4% y su desviación estándar de 11,2%.

Se realizó un cálculo del número teórico de pacientes necesario, mediante test de dos colas con un nivel de sensibilidad mínimo ($\mu_0 - \mu_1$) correspondiente a una diferencia en el porcentaje de detección de TA/FA del 5%; un valor de $\sigma = 11,21$; un error α de 0,05 y un error β de 0,20. Se obtuvo un número mínimo de 66 pacientes en cada grupo. Asumiendo una prevalencia de la ERF auricular en la población similar a la del estudio piloto (26,7%), se estimó necesaria una n de al menos 247 pacientes (dos grupos de 124 pacientes) para tratar de garantizar la presencia de 66 pacientes en el grupo de ERF.

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las variables discretas se realizó en forma de frecuencias absolutas y en porcentajes. Las variables continuas se expresaron, mediante la media \pm desviación estándar (DE), aportando también el valor de la mediana y el rango intercuartílico (RIC) en las variables con distribución no normal. El análisis de la normalidad de los datos se realizó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

La proporción de datos ausentes en las características basales de los pacientes del estudio se ha reflejado en las tablas. Dichos datos se han considerado perdidos, sin haberse realizado ningún tipo de imputación.

La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes en el caso de variables con distribución normal y/o en los casos en los que podía asumirse similitud de varianzas mediante la prueba de Levene (utilizando un valor de $p < 0,2$ para dicha prueba). En caso contrario se utilizó, como prueba no paramétrica, la prueba U de Mann-Whitney.

En el caso de las variables cualitativas las comparaciones se realizaron utilizando la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher en caso de que el valor esperado en algunas de las casillas fuera inferior a 5.

Se calcularon la *odds ratio* (OR) de aparición de episodios de TA/FA de duración > 5 minutos y > 23 horas mediante regresión logística binaria. Se realizó primero un análisis univariable con las principales características basales de los pacientes con una potencial asociación a la aparición de arritmias auriculares sostenidas. Posteriormente se construyó un modelo multivariable utilizando las variables con valor de $p < 0,20$ en el análisis univariable.

Se analizó la supervivencia libre de aparición de arritmias auriculares de una duración > 5 minutos o > 23 horas mediante curvas de Kaplan-Meier,

utilizando el test de log-rank para la comparación de los distintos subgrupos. En las comparaciones en las que había más de dos grupos (terciles en función del porcentaje de estimulación auricular), se realizó además un análisis por parejas.

En caso de detectarse diferencias en las características basales que plausiblemente pudieran influir en los resultados del estudio, se realizó un análisis estratificado del número de episodios de TA/FA, carga de TA/FA e incidencia acumulada de episodios de TA/FA > 5 minutos y > 23 horas por subgrupos para controlar la existencia de posibles factores de confusión.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales, y como estadísticamente significativas, aquellas con valor de $p < 0,05$.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico “IBM SPSS Statistics. Versión 20” (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU).

Resultados

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.

De los 1514 pacientes incluidos en el Registro *Umbrella* en el momento de la elaboración del presente estudio, cumplían criterios de inclusión 425 pacientes procedentes de 31 centros. Se excluyeron 10 pacientes por estar programados en VVI y/o por tener un porcentaje de detección de TA/FA > 95%. Por tanto, finalmente se realizó el análisis con los 415 pacientes restantes.

Del total de los pacientes incluidos, 90 (21,7%) tenían activada la función de ERF en el DAI.

Las características clínicas basales de la población del estudio de forma global, y en función de si tenían o no ERF, se resumen en la **TABLA 2**. El grupo con ERF activada estaba compuesto por una proporción de pacientes con antecedente de FA (33,7%) significativamente mayor que la del grupo sin ERF (15,8%); $p < 0,001$. Entre los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, hubo una proporción mayor de pacientes con disfunción ventricular severa ($FEVI \leq 30\%$) en el grupo sin respuesta en frecuencia (73%), que el grupo con respuesta en frecuencia (55,6%); $p = 0,019$.

Por lo demás, ambos grupos fueron considerados homogéneos, ya que no se detectaron diferencias significativas respecto a la edad, sexo, cardiopatía, antecedentes cardiovasculares, antecedente de enfermedad cerebrovascular, antecedente de insuficiencia renal crónica, presencia de insuficiencia cardíaca, clase funcional, indicación de DAI o anchura del QRS basal.

		TODOS LOS PACIENTES (n=415) %			RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n=325)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=90)		P
		n o media	% o DE	datos validos	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
EDAD		64,3	12,9	100	64,1	12,7	65,2	13,5	0,48
SEXO (VARONES)		338	81,4	100	263	80,9	75	83,3	0,65
FRCV	Tabaquismo	136	37	88,7	109	37,8	27	33,8	0,5
	Hipertensión	231	58	95,9	181	58,2	50	57,5	0,9
	Diabetes	126	31,4	96,6	102	32,6	24	27,3	0,34
	Dislipemia	202	51,9	93,7	160	52,3	42	50,6	0,78
ANTECEDENTES MÉDICOS	Fibrilación auricular	79	19,8	96,1	49	15,8	30	33,7	<0,001
	Ictus / AIT	24	6,3	91,6	19	6,4	5	6	
	IRC	53	13,3	95,6	42	13,5	11	12,5	
CARDIOPATÍA	Isquémica	220	53	100	171	52,6	49	54,4	0,76
	FEVI ≤ 30%	130	60,7*	97,3	103	61,7*	27	57,4*	0,51
	FEVI 31-35%	39	18,2*	97,3	30	18*	9	19,1*	0,93
	FEVI 36-40%	18	8,4*	97,3	13	7,8*	5	10,6*	0,77
	FEVI 41-50%	14	6,5*	97,3	13	7,8*	1	2,1*	0,28
	FEVI >50%	13	6,1*	97,3	8	4,8*	5	10,6*	0,27
	Dilatada no isquémica	154	37,1	100	121	36,9	33	32,3	0,92
	FEVI ≤ 30%	99	69,7*	92,2	84	73*	15	55,6*	0,019
	FEVI 31-35%	27	19*	92,2	22	19,1*	5	18,5*	
	FEVI 36-40%	9	6,3*	92,2	6	5,2*	3	11,1*	
	FEVI 41-50%	6	4,2*	92,2	3	2,6*	3	11,1*	
	FEVI >50%	1	0,7*	92,2	0	0*	1	3,7*	
	MCH	36	8,7	100	29	8,9	7	7,8	0,89
	DAVD	5	1,2	100	4	1,2	1	1,1	0,65
INSUFICIENCIA CARDIACA	No	75	18,7	96,9	61	19,4	14	16,1	0,54
	SÍ	327	81,3	96,9	254	80,6	73	83,9	0,54
	NYHA I	40	12,3*	99,1	32	12,7*	8	11,1*	0,86
	NYHA II	142	43,8*	99,1	110	43,7*	32	44,4*	0,87
	NYHA III	134	41,4*	99,1	106	42,1*	28	38,9*	0,6
	NYHA IV	8	2,5*	99,1	4	1,6*	4	5,6*	0,14
INDICACIÓN	Prev. primaria	304	73,8	99,3	240	74,3	64	71,9	0,64
	Prev. secundaria	108	26,2	99,3	83	25,7	25	28,1	0,64
ANCHURA DEL QRS	Media ± DE	139	36,2	95,4	140	36,2	138	36,3	0,72
	< 120 ms	121	30,6	95,4	95	30,7	26	29,9	0,63
	[120 -150] ms	121	30,6	95,4	97	31,4	24	27,6	0,65
	> 150 ms	154	38,9	95,4	117	37,9	37	42,5	0,37

TABLA 2. Características clínicas basales de la población de estudio, y análisis comparativo en función de la activación o no de la estimulación mediante respuesta en frecuencia.

AIT: accidente isquémico transitorio. DAVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho. DE: desviación estándar. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FRCV: factores de riesgo cardiovasculares. IRC: insuficiencia renal crónica. MCH: miocardiopatía hipertrófica. NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

(* proporción expresada con respecto al subgrupo al que pertenecen).

2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DISPOSITIVOS.

Ciento setenta y dos pacientes (41,4%) tenían dispositivos bicamerales, y el resto, dispositivos tricamerales, es decir, con terapia de resincronización cardiaca. En la **TABLA 3**, se muestran las características de los dispositivos de los pacientes del estudio. No se detectaron diferencias en la activación de ERF respecto al tipo de dispositivo, el modo de estimulación o las funciones de estimulación adicionales (minimización de la estimulación ventricular, AEP o terapias de estimulación antitaquicardia auricular).

2.1. Programación de la función marcapasos de los desfibriladores.

Como se muestra en la **TABLA 3**, la mayoría de los dispositivos estaban programados en modo DDD (252 pacientes; 60,7%) o en modo AAI->DDD (162 pacientes; 39,1%), es decir funcionaban en modo AAI y tenían activada la función “*managed ventricular pacing*”, para funcionar en DDD solo en caso de detección de bloqueo AV. Solo un paciente estaba programado en modo AAI convencional (0,2%). En la **FIGURA 15** se muestran los modos de estimulación empleados en cada tipo de DAI (bicameral o tricameral).

La frecuencia cardiaca mínima de estimulación estaba programada en un valor promedio de 54 ± 8 lpm en el grupo sin ERF, y de 53 ± 9 lpm en el grupo con respuesta en frecuencia, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,42$). Los intervalos AV estimulado y detectado también fueron equiparables en ambos grupos: el AV estimulado promedio fue de 160 ± 46 ms y 157 ± 44 en los pacientes sin y con ERF respectivamente ($p = 0,62$), y el intervalo AV detectado fue de 134 ± 48 ms y 129 ± 44 en ambos tipos de pacientes (0,46).

		TODOS LOS PACIENTES (n=415)			RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n=325)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=90)		P
		n o media	% o DE	% datos validos	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
TIPO y MODELO DE DISPOSITIVO	Bicameral	172	41,4	100	134	41,2	38	42,2	0,86
	<i>Secura DR</i>	79	45,9*	100	60	44,8*	19	50*	0,57
	<i>Protecta DR</i>	10	5,8*	100	9	6,7*	1	2,6*	0,58
	<i>Protecta XT</i>	46	26,7*	100	40	29,9*	6	15,8*	0,08
	<i>Virtuoso</i>	17	9,9*	100	13	9,7*	4	10,5*	0,87
	<i>Virtuoso II</i>	2	1,2*	100	0	0*	2	5,3*	0,07
	<i>EnTrust</i>	6	3,5*	100	4	3*	2	5,3*	0,86
	<i>Maximo II</i>	12	7,0*	100	8	6*	4	10,5*	0,54
	Tricameral	243	58,6	100	191	58,8	52	57,8	0,86
	<i>Consulta</i>	106	43,6*	100	78	40,8*	28	53,8*	0,09
	<i>Protecta</i>	25	10,3*	100	21	11,0*	4	7,7*	0,66
	<i>Protecta XT</i>	60	24,7*	100	53	27,7*	7	13,5*	0,03
	<i>Concerto</i>	26	10,7*	100	18	9,4*	8	15,4*	0,22
	<i>Concerto II</i>	6	2,5*	100	4	2,1*	2	3,8*	0,83
	<i>Maximo II</i>	20	8,2*	100	17	8,9*	3	5,8*	0,66
MODO DE ESTIMULACIÓN	AAI	1	0,2	100	0	0	1	1,1	0,49
	DDD	252	60,7	100	199	61,2	53	58,9	0,69
	AAI->DDD	162	39,1	100	126	38,8	36	40	0,83
FUNCIONES ADICIONALES	MVP	162	39	100	126	38,8	36	40	0,83
	AEP	16	3,9	100	9	2,8	7	7,8	0,06
	EAT auricular	32	7,7	100	26	8	6	6,7	0,82

TABLA 3. Características basales de los dispositivos de los pacientes del estudio, y su análisis comparativo en función de la activación o no de la estimulación mediante respuesta en frecuencia.

AEP: algoritmos de estimulación preventivos (frente a arritmias auriculares). DE: desviación estándar. EAT: estimulación antitaquicardia. MVP: *managed ventricular pacing* (algoritmo para minimización de la estimulación del ventrículo).

(* proporción expresada con respecto al subgrupo al que pertenecen).

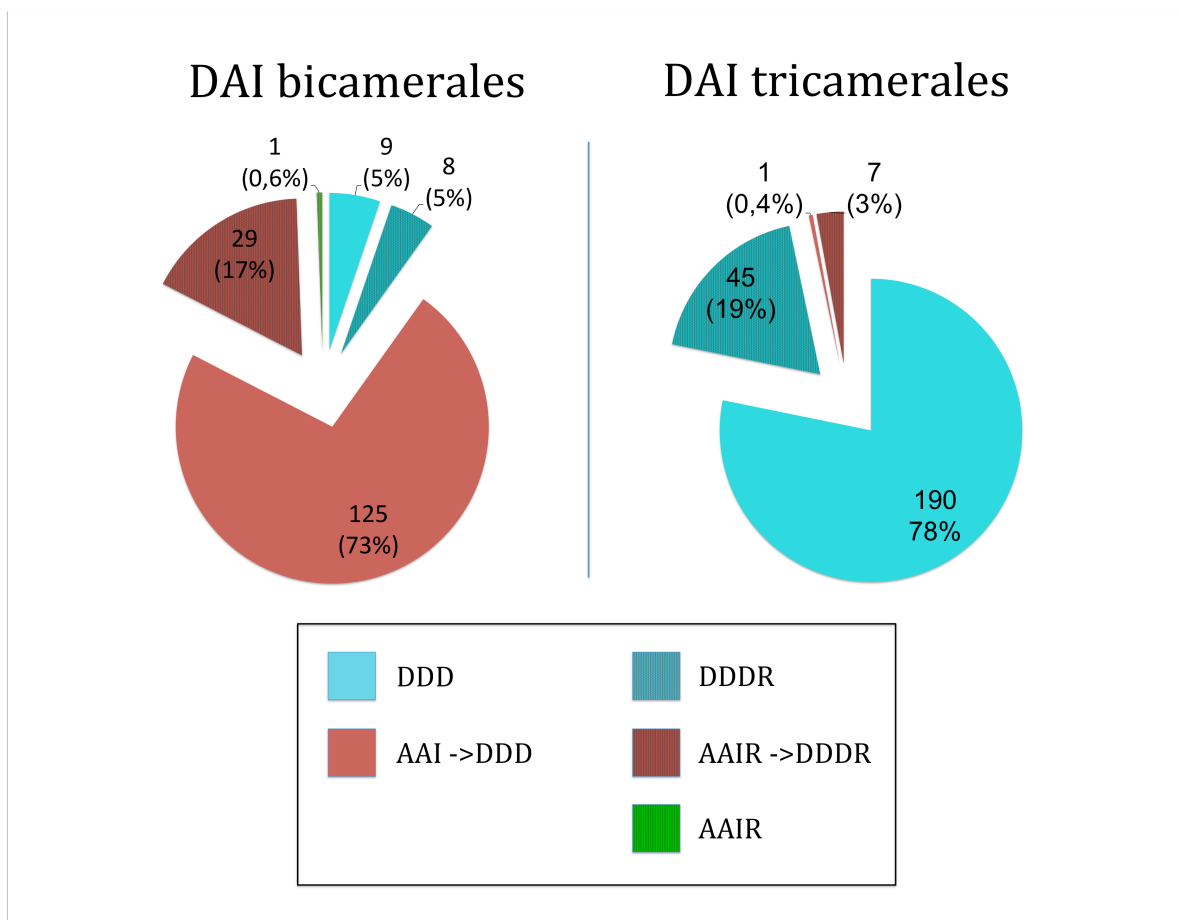


FIGURA 15. Distribución de los modos de estimulación programados en los distintos tipos de dispositivos. DAI: desfibriladores automáticos implantables.

2.2. Programación de la detección de arritmias auriculares.

La ventana de detección para AA en los dispositivos implantados tenía un punto de corte medio de 350 ± 14 ms (rango: 170 – 430 ms). Trescientos noventa y dos pacientes (96,1%) tenían el punto de corte programado nominalmente en 350ms (FDT = 171 lpm), es decir, no se realizaron modificaciones con respecto a la programación realizada desde fábrica. No hubo diferencias en el punto de corte de la ventana de detección de los pacientes en función de la activación o no de la ERF ($p= 0,34$).

2.3. Programación de los algoritmos de estimulación auricular preventivos y de las terapias antitaquicardia auricular.

Los AEP y las terapias antitaquicardia auricular estaban disponibles en todos los dispositivos, menos en los 32 modelos *Maximo II* (bicamerales o tricamerales).

Existía la posibilidad de activar hasta tres AEP: “*atrial preference pacing*” (sobrestimulación auricular) , “*atrial rate stabilization*” (respuesta post-ESA) y “*PMOP*” (respuesta post-FA) en los 383 dispositivos restantes. En un total de 16 pacientes se activó al menos uno de los AEP disponibles, lo que supone el 4,2% del total de los dispositivos en los que estaban disponibles. De ellos, 5 tenían activados una combinación variable de dos AEP y 3 tenían activados todos los AEP disponibles.

Con respecto las terapias antitaquicardia auricular, estaban disponibles la rampa, la *ráfaga+* y la *ráfaga* de 50 Hz. Se activó al menos una de estas terapias en 32 pacientes, lo que supone un 8,4% del total de los dispositivos en los que dichas terapias estaban disponibles. Solo un paciente tenía activada una terapia de forma aislada (la rampa). La gran mayoría de los pacientes (29 de ellos) tenían activadas la rampa y la *ráfaga+* de forma simultánea y 2 tenían activadas las tres terapias.

Aunque la opción de administrar descargas de alta energía para el tratamiento de AA estaba disponible en todos los dispositivos dotados de EAT auricular, en ningún paciente fueron activadas dichas terapias.

2.4. Programación de la función de respuesta en frecuencia.

Los parámetros que fueron programados para la ERF de los diferentes dispositivos viene reflejada en la **TABLA 4**.

Ciertos parámetros del sensor, como la deceleración de actividad, el umbral de actividad, una frecuencia de seguimiento intermedia (para actividades cotidianas) la respuesta del sensor al ejercicio y a las actividades cotidianas, los puntos de corte para el ejercicio y las actividades cotidianas y el algoritmo “*RP Optimization*” no estaban disponibles en algunos de los dispositivos, aunque sí en la mayor parte de ellos. Cabe destacar que más allá de la FCmax de seguimiento, no se modificó ningún otro parámetro de la programación que existía nominalmente en 85 de los 90 DAI (94%) en los que se activó la ERF auricular.

	n o media	% o DE
FC mínima (lpm)	53	9,5
FC máxima o de ejercicio (lpm)	128	17
FC de AC (lpm) *	99	2
IAV estimulado (ms)	157,4	44,1
IAV detectado (ms)	129,4	44,2
Aceleración Actividad	29,5	2,2
Deceleración actividad		
5 min	13	14,4
<i>Exercise</i>	77	85,6
Umbral de Actividad		
<i>Low</i>	0	0
<i>Medium Low</i>	72	80
<i>Medium High</i>	5	5,6
<i>High</i>	0	0
No disponible	13	14,4
Respuesta del sensor para AC *	3,0	0,1
Puntos de corte para AC *	10,0	4,9
Respuesta del sensor para ejercicio *	3,0	0,01
Puntos de corte para ejercicio *	24,8	8,3
<i>RP Optimization</i>		
ON	78	86,7
OFF	0	0
No disponible	12	13,3

TABLA 4. Programación de los parámetros de estimulación mediante respuesta en frecuencia en los pacientes al inicio del periodo de seguimiento.

AC: actividades cotidianas. DE: desviación estándar. FC: frecuencia cardiaca. IAV: intervalo auriculo-ventricular. Lpm: latidos por minuto. Ms: milisegundos. El significado de los parámetros “aceleración y deceleración de actividad”, “umbral de Actividad”, “respuesta del sensor”, “puntos de corte” y “*RP Optimization*” viene explicado en el apartado “Estimulación mediante respuesta en frecuencia” de la Introducción.

(* parámetro disponible en 76 de los 90 dispositivos que tenían activada estimulación mediante respuesta en frecuencia).

2.5 Criterios para la programación de ERF auricular

Los resultados de encuesta de hábitos de programación se muestran en la **TABLA 5**. De acuerdo a los datos de dicha encuesta, la presencia de disfunción sinusal y de bradicardia farmacológica fueron los motivos que más relevancia tienen en la decisión de programar la ERF auricular en los pacientes con DAI en los médicos implantadores de los centros participantes en el estudio *Umbrella*. Cabe destacar que hasta el 45% de los médicos implantadores, consideraron que la ERF auricular tiene al menos cierta relevancia en la prevención de AA en pacientes portadores de DAI con antecedente de FA.

Criterio para programar ERF auricular en pacientes con desfibrilador	Relevancia	%
Presencia de disfunción sinusal	Ninguna	0
	Poca	2,5
	Cierta	5
	Bastante	25
	Mucha	67,5
Presencia de bradicardia de origen farmacológico	Ninguna	0
	Poca	10
	Cierta	25
	Bastante	40
	Mucha	25
Tratar de mejorar la capacidad funcional	Ninguna	7,5
	Poca	25
	Cierta	17,5
	Bastante	35
	Mucha	12,5
Prevención de arritmias auriculares en pacientes con antecedente de FA	Ninguna	12,5
	Poca	40
	Cierta	30
	Bastante	15
	Mucha	2,5
Uso rutinario	Ninguna	32,5
	Poca	35
	Cierta	7,5
	Bastante	15
	Mucha	7,5

TABLA 5. Resultados de la encuesta de hábitos de programación dirigida a conocer la relevancia de distintos criterios con posible influencia a la hora de activar un modo de estimulación con respuesta en frecuencia (ERF) en pacientes con desfibrilador. FA: fibrilación auricular.

3. PREDICTORES DE APARICIÓN DE ARRITMIAS AURICULARES SOSTENIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO.

Se utilizaron dos cortes para definir la presencia de AA sostenidas: una duración > 5 minutos y aquellas con una duración > 23 horas. Durante el seguimiento 139 pacientes (33,5%) tuvieron al menos un episodio de TA/FA de >5 minutos de duración. El tiempo medio hasta el primer episodio de TA/FA > 5 minutos fue de 226 ± 272 días [rango 0-1.198]. El número de pacientes con al menos un episodio > 23 horas durante el seguimiento se reduce a 53 (12,8%). El tiempo medio hasta el primer episodio de TA/FA > 23 horas fue de 354 ± 361 días [rango: 0-1.230].

El análisis univariable de los factores asociados a la aparición de AA sostenidas > 5 minutos y > 23 horas se muestra en las **FIGURA 16 y 17** respectivamente.

En el análisis multivariable, el antecedente de FA (OR: 3,28; IC95%: 2,18-6,69; $p<0,001$), la edad > 65 años (OR: 1,92; IC95%: 1,17-3,14; $p=0,01$) y la presencia de DAI bicameral (OR: 1,78; IC95%: 1,09-2,91; $p<0,001$) fueron factores asociados a la aparición de episodios de TA/FA > 5 minutos de forma independiente.

Con respecto a los episodios de TA/FA > 23 horas, únicamente el antecedente de FA (OR: 7,98; IC95%: 4,11-15,47; $p<0,001$) y el uso de ERF (OR: 3,58; IC95%: 1,82-7,034; $p<0,001$) se comportaron como predictores independientes de la aparición de este tipo de episodios en el análisis multivariable.

Episodios de TA/FA > 5 minutos

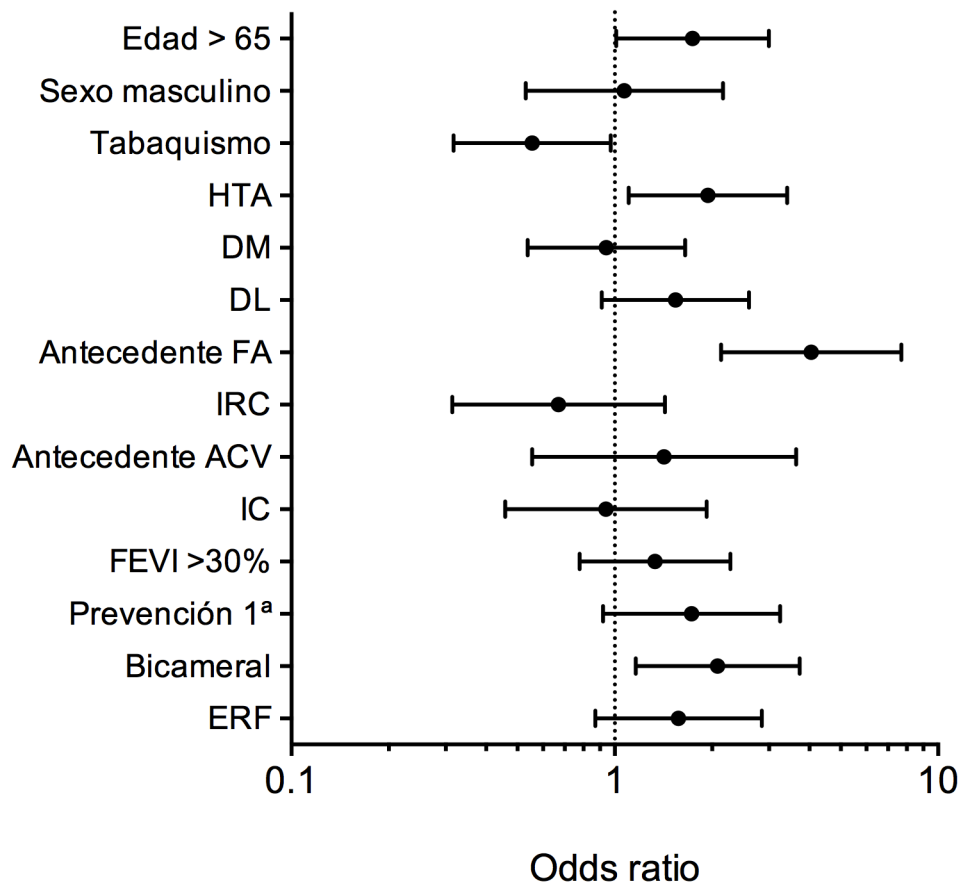


FIGURA 16. Análisis univariable de los factores predictores de la aparición de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración > 5 minutos durante el seguimiento. ACV: accidente cerebrovascular. DL: Dislipemia. DM: diabetes mellitus. ERF: estimulación mediante respuesta en frecuencia. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardiaca. IRC: insuficiencia renal crónica.

Episodios de TA/FA > 23 horas

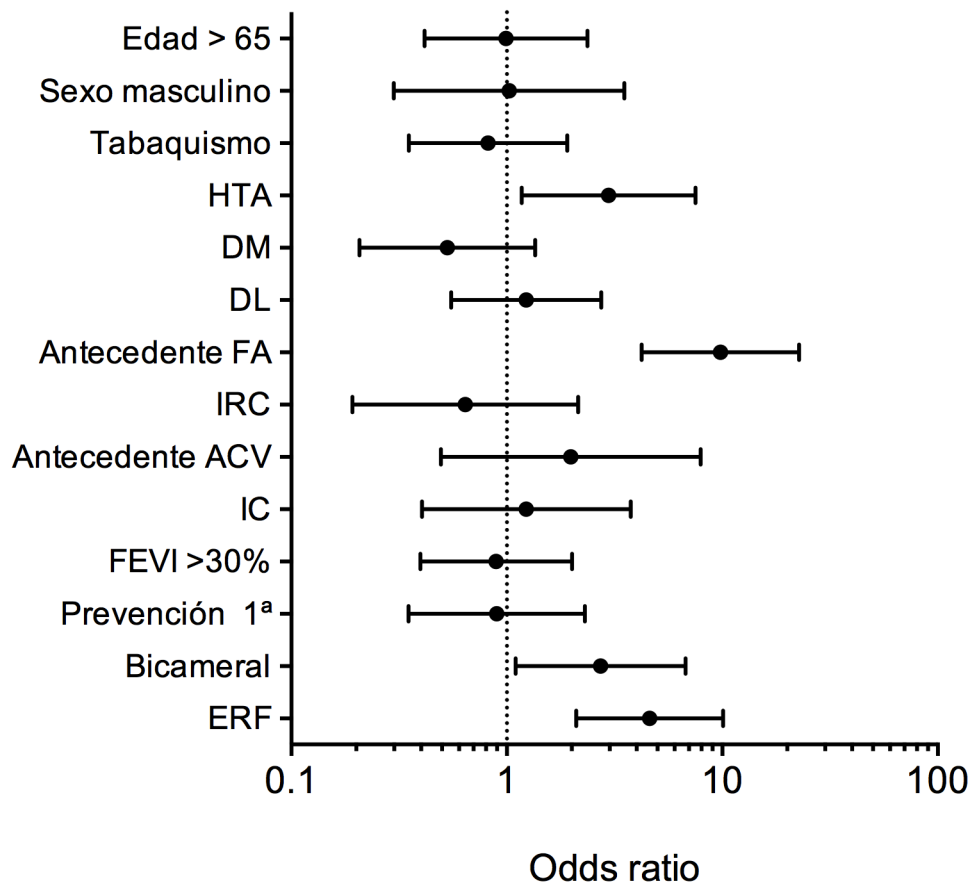


FIGURA 17. Análisis univariable de los factores predictores de la aparición de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración > 23 horas durante el seguimiento. ACV: accidente cerebrovascular. DL: Dislipemia. DM: diabetes mellitus. ERF: estimulación mediante respuesta en frecuencia. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. IC: insuficiencia cardiaca. IRC: insuficiencia renal crónica.

4. SEGUIMIENTO Y EVENTOS EN FUNCIÓN DE LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA.

El periodo de seguimiento medio fue de $21,3 \pm 14,1$ meses (rango: 0,2-58,3 meses), siendo dicho periodo de seguimiento similar en el grupo de pacientes sin y con ERF ($20,7 \pm 13,8$ frente a $23,4 \pm 14,9$ meses; $p = 0,11$).

En la **TABLA 6** se resumen los datos del seguimiento, y los eventos durante el mismo en relación con la estimulación, la detección de AA, y las terapias auriculares y ventriculares de los DAI.

4.1. Estimulación durante el seguimiento.

Los pacientes con ERF tuvieron un porcentaje de estimulación de la aurícula significativamente mayor que el resto de los pacientes ($51,2 \pm 33,8\%$ frente a $18,4 \pm 25,7\%$; $p < 0,001$).

Los porcentajes de estimulación en el ventrículo fueron globalmente similares en ambos grupos. En los dispositivos bicamerales (donde se tiende a reducir la estimulación del ventrículo) el porcentaje de estimulación medio fue del $12,2 \pm 29,3\%$; y en los dispositivos tricamerales (donde se intenta aumentar al máximo la estimulación ventricular) fue del $94,4 \pm 16,3\%$. En el análisis estratificado en función del tipo de dispositivo, la ERF se asoció a un incremento del porcentaje de estimulación ventricular en los dispositivos bicamerales ($22,31 \pm 37,58\%$ frente al $9,34 \pm 25,96\%$; $p = 0,002$), sin existir diferencias estadísticamente significativas en el caso de los DAI-TRC.

La estimulación en respuesta en frecuencia, por tanto, se asoció con un incremento de la estimulación auricular en todos los dispositivos y a un incremento de la estimulación ventricular únicamente en los DAI bicamerales.

4.2. Detección de arritmias auriculares.

Durante el seguimiento, 173 pacientes (41,7%) tuvieron un total de 80.707 episodios registrados como TA/FA, lo que se traduce en una media de 179 ± 1.237 episodios de TA/FA por cada paciente. Entre los pacientes con episodios, dicha media fue de 429 ± 1.892 [rango: 1-20511]. La mediana de episodios por paciente fue de 8 [RIC: 62] episodios/paciente.

La carga de TA/FA media registrada en los dispositivos fue del $3,02 \pm 11,88\%$. Si se tienen en cuenta únicamente los 173 pacientes que tuvieron episodios de TA/FA, la carga de FA media fue del $7,24 \pm 15,57\%$ [rango: 0,00001-93,35%]. La mediana de la carga de FA entre los pacientes con episodios fue del 0,066% (RIC: 3,73%).

Tanto el número de episodios de TA/FA como la carga de TA/FA tuvieron una importante dispersión. En el caso de los episodios de TA/FA, el coeficiente de variación fue del 501% y del 671% en los pacientes con y sin ERF respectivamente. Análogamente, el coeficiente de variación de la carga de FA en cada uno de estos grupos fue de 239% y del 522%. En la comparación de ambos parámetros entre los dos grupos no pudo asumirse similitud de varianzas de acuerdo a la prueba de Levene ($p < 0,0001$), por lo que se utilizaron test no paramétricos.

Entre los pacientes que tuvieron episodios, la mediana fue de 10 [RIC: 242] episodios/paciente en el grupo con ERF y de 7 [RIC: 44] episodios/paciente en el grupo sin ERF. La diferencia encontrada en el número de episodios de TA/FA en función de la ERF fue estadísticamente significativa ($p = 0,006$).

Con respecto al porcentaje de carga de TA/FA en los pacientes con episodios, la mediana fue del 1,25% [RIC: 21,29%] en el grupo con ERF y del 0,045% [RIC: 1,06] en el grupo sin ERF. La diferencia encontrada en la carga de TA/FA en función de la ERF fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

La proporción de pacientes que tuvieron episodios de TA/FA, tanto > de 5 minutos como > de 23 horas, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con ERF ($p=0,006$ y $p<0,001$ respectivamente).

4.3. Terapias del desfibrilador.

Únicamente el 5% de los pacientes tuvo episodios de EAT auricular. No hubo diferencias comparativamente entre ambos grupos en el número de episodios tratados ni en la proporción de pacientes con este tipo de terapias.

La proporción de pacientes con EAT ventricular y descargas fue del 23,6% y del 42,4% respectivamente. La mediana de EAT ventriculares fue de 4 [RIC: 26] EAT/paciente en el grupo con ERF y de 2 [RIC: 11] EAT/paciente en el grupos sin ERF. Asimismo, la mediana de descargas por episodios ventriculares fue de 2 [RIC: 7] descargas/paciente en el grupo con ERF y de 2 [RIC: 2] descargas/paciente en el grupos sin ERF. En ninguno de estos parámetros se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

		TODOS LOS PACIENTES (n=415)			RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n=325)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=90)		P
		n o media	% o DE	% valido	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
SEGUIMIENTO (MESES)		21,28	14,09	100	20,70	13,82	23,40	14,90	0,11
ESTIMULACION	Estimulación Auricular (%)	25,52	30,79	99,8	18,39	25,74	51,19	33,83	<0,001
	Estimulación Ventricular (%)	60,45	46,38	99,8	59,33	46,9	64,51	44,47	0,33
	DAI bicameral	12,23	29,33	99,8	9,34	25,96	22,31	37,58	<0,001
	DAI tricameral	94,39	16,34	99,8	94,13	17,45	95,35	11,42	0,63
ARRITMIAS AURICULARES	Episodios TA/FA	179	1237	100	101	677	462	2314	0,001*
	Carga de TA/FA (%)	3,02	11,88	100	1,52	7,94	8,43	19,71	0,006*
	Pacientes con TA/FA > 5min	139	33,5	100	98	30,2	41	45,6	0,006
	Pacientes con TA/FA > 23h	53	12,8	100	28	8,6	25	27,8	<0,001
	Nº de EAT auricular	0,32	5,73	0,92	0,3	0,28	1,36	12,29	0,32
	Pacientes con EAT auricular	5	1,3	0,92	3	1	2	2,4	0,29
	Nº de EAT ventricular	6,3	50,3	100	4,5	47,2	12,6	60,2	0,24
	Pacientes con EAT ventricular	98	23,6	100	73	22,5	25	27,8	0,29
	Nº de descargas	1,1	3,2	100	1,0	3,0	1,6	4,0	0,91
	Pacientes con descargas	176	42,4	100	141	43,7	34	37,8	0,31
TERAPIAS DEL DAI									

TABLA 6. Porcentajes de estimulación, eventos arrítmicos y terapias antitaquicardia auricular durante el periodo de seguimiento, tanto de la población global como comparativamente en función de la activación de la respuesta en frecuencia. DAI: desfibrilador automático implantable. DE: desviación estándar. EAT: estimulación antitaquicardia auricular. TA/FA: taquicardia auricular y/o fibrilación auricular. (* Comparación con test no paramétrico.)

5. DETECCIÓN DE ARRITMIAS AURICULARES EN RELACIÓN CON LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA ESTRATIFICADA POR EL ANTECEDENTE DE FIBRILACIÓN AURICULAR.

Se estudió la aparición de AA durante el seguimiento de manera independiente en función de si el paciente tenía o no antecedentes de FA conocidos. En **TABLA 7** y en la **TABLA 8** se presentan los episodios auriculares detectados durante el seguimiento de los pacientes sin antecedente de FA y con antecedente de FA respectivamente, globalmente y en función de la presencia de ERF.

La mediana de episodios entre los pacientes con antecedente de FA y con AA fue de 10 [RIC: 162] episodios/paciente, y la mediana de la carga de TA/FA fue de 4,06% [RIC: 21,31%] en estos pacientes. Por otro lado, la mediana de episodios entre los pacientes sin antecedente de FA y con AA fue de 7 [RIC: 46] episodios/paciente, ya mediana de la carga de TA/FA fue de 0,042% [RIC: 0,42%] en estos pacientes. El nº de episodios y en la carga de TA/FA fue mayor en los pacientes con antecedente de FA ($p < 0,001$ y $p = 0,005$ respectivamente).

En el grupo con antecedente de FA hubo más pacientes con episodios de TA/FA > 5 minutos que en el grupo sin antecedente de FA (59,5% frente al 26,9%; $p < 0,001$). De forma análoga, la proporción de pacientes con episodios de TA/FA > 23 horas fue superior el grupo con antecedente de FA (38% frente al 6,2%; $p < 0,001$).

5.1. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes sin antecedente de fibrilación auricular.

En los pacientes con ERF y episodios de TA/FA la mediana fue de 8 [RIC: 137] episodios/paciente mientras que en los pacientes sin ERF dicha mediana fue de 7 [RIC: 36] episodios/paciente, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

La mediana de la carga de TA/FA en los pacientes con ERF fue del 0,1% [RIC: 12,44%], y en los del grupo sin ERF la dicha mediana fue del 0,023% [RIC: 0,16%]). En este parámetro, las diferencias encontradas en función de la ERF tampoco fueron también estadísticamente significativas.

Aunque la proporción de pacientes con episodios de TA/FA > 5 minutos relacionada con la ERF fue comparable ($p = 0,74$), este modo de estimulación se asoció a un incremento del porcentaje de pacientes con episodios de TA/FA > 23 horas estadísticamente significativo ($p = 0,004$) en este subgrupo.

5.2. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes con antecedente de fibrilación auricular.

En los pacientes con ERF que tuvieron episodios de TA/FA la mediana fue de 18,5 [RIC: 339] episodios/paciente) mientras que en los pacientes sin ERF dicha mediana fue de 8 [RIC: 69] episodios/paciente. La diferencia encontrada en el número de episodios de TA/FA en función de la ERF fue estadísticamente significativa ($p = 0,016$).

La mediana de la carga de TA/FA en los pacientes con ERF fue del 9,21% [RIC: 36,32%], y en los del grupo sin ERF la dicha mediana fue del 1,18% [RIC: 16,31%]). En este parámetro, las diferencias encontradas en función de la ERF fueron también estadísticamente significativas ($p = 0,024$).

Asimismo, la proporción encontrada de pacientes con TA/FA, tanto > 5 minutos como > 23 horas, fue significativamente mayor en los pacientes con ERF ($p = 0,019$ y $p = 0,034$ respectivamente) en este subgrupo.

		PACIENTES SIN ANTECEDENTE DE FA (n= 320)		RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n=261)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=59)		P
		n o media	% o DE	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
ARRITMIAS AURICULARES	Episodios TA/FA	75	424	49	288	189	776	0,3*
	Carga de TA/FA (%)	1,23	6,69	0,63	4,36	3,86	12,32	0,53*
	Pacientes con TA/FA > 5min	86	26,9	69	26,4	17	28,8	0,74
	Pacientes con TA/FA > 23h	20	6,2	11	4,2	9	15,3	0,004

TABLA 7. Arritmias auriculares durante el seguimiento en los pacientes sin antecedente de fibrilación auricular. Comparativa en función de la existencia de estimulación mediante respuesta en frecuencia. DE: desviación estándar. FA: fibrilación auricular. TA/FA: taquicardia auricular y/o fibrilación auricular.

(* comparación con test no paramétrico).

		PACIENTES CON ANTECEDENTE DE FA (n=79)		RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n=49)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=30)		P
		n o media	% o DE	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
ARRITMIAS AURICULARES	Episodios TA/FA	635	2670	404	1591	1012	3841	0,016*
	Carga de TA/FA (%)	10,8	22,13	6,56	17,08	17,71	27,47	0,024*
	Pacientes con TA/FA > 5min	47	59,5	24	49	23	76,7	0,019
	Pacientes con TA/FA > 23h	30	38	14	28,6	16	53,3	0,034

TABLA 8. Arritmias auriculares durante el seguimiento en los pacientes con antecedente de fibrilación auricular. Comparativa en función de la existencia de estimulación mediante respuesta en frecuencia. DE: desviación estándar. FA: fibrilación auricular. TA/FA: taquicardia auricular y/o fibrilación auricular. (* comparación con test no paramétrico).

6. DETECCIÓN DE ARRITMIAS AURICULARES EN RELACIÓN CON LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA ESTRATIFICADA POR EL TIPO DE DESFIBRILADOR.

Se estudió la aparición de AA durante el seguimiento de manera independiente en función de si el paciente era portador de un dispositivo bicameral o tricameral.

En la **TABLA 9** y en la **TABLA 10** se presentan los eventos auriculares detectados durante el seguimiento de los pacientes con DAI bicamerales y tricamerales respectivamente, globalmente y en función de la presencia de ERF.

Los pacientes con dispositivos tricamerales tuvieron comparativamente más episodios de TA/FA sin embargo y una carga de TA/FA menor que la de los dispositivos bicamerales, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,44$ y $p=0,95$ respectivamente).

Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de pacientes con episodios de TA/FA > 5 min. en función del tipo de dispositivo ($p=0,26$) y ni en la proporción de pacientes con episodios de TA/FA > 23 horas en el grupo con antecedente de FA ($p=0,23$).

6.1. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes con desfibrilador bicameral.

Entre los pacientes con ERF que tuvieron episodios, la mediana fue de 9 [RIC: 19] episodios/paciente; mientras que en los pacientes sin ERF que tuvieron episodios, la mediana fue de 6 [RIC: 37] episodios/paciente. La ERF se asoció a un número significativamente mayor de episodios de TA/FA ($p=0,035$) en los pacientes con DAI bicameral.

En cuanto a la carga de FA en los pacientes con episodios, la mediana fue de 1,24% [RIC: 16,27%] cuando estaba activada la ERF y de 0,08% [RIC: 0,98%] en caso contrario. Esta diferencia no llegó a alcanzar significación estadística ($p = 0,19$).

Asimismo, la ERF en este grupo se asoció a un incremento significativo, tanto del porcentaje de pacientes con episodios de TA/FA >5 minutos como >23 horas que fue estadísticamente significativo ($p = 0,007$ y $p = 0,001$ respectivamente).

6.2. Estimulación mediante respuesta en frecuencia en pacientes con desfibrilador tricameral.

Entre los pacientes con episodios la mediana fue de 54 [RIC: 673] episodios/paciente en los casos con ERF activada; mientras que en los casos sin ERF que tuvieron episodios, la mediana fue de 9 [RIC: 47] episodios/paciente (sin alcanzar esta diferencia una significación estadística: $p = 0,13$).

La mediana de la carga de FA entre los pacientes con episodios y ERF fue de 3,12% [RIC: 26,95%] cuando estaba activada la ERF y de 0,03% [RIC: 1,14%] en caso contrario. Esta diferencia tampoco tuvo significación estadística ($p = 0,26$).

También fue mayor la proporción de pacientes con episodios de TA/FA de duración >5 min. y >23 horas, si bien sólo en este último caso las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,21$ y $p < 0,001$ respectivamente).

		PACIENTES CON DAI BICAMERAL (n= 172)		RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n= 134)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=38)		
		n o	% o DE	n o	% o DE	n o	% o DE	P
ARRITMIAS AURICULARES	Episodios TA/FA	85	51,1	53	27,2	200	96,0	0,035*
	Carga de TA/FA (%)	2,48	9,37	1,49	8,03	5,97	12,58	0,19*
	Pacientes con TA/FA > 5min	63	36,6	42	31,3	21	55,3	0,007
	Pacientes con TA/FA > 23h	26	15,1	14	10,4	12	31,6	0,001

TABLA 9. Arritmias auriculares durante el seguimiento en los pacientes con desfibrilador bicameral. Comparativa en función de la existencia de estimulación mediante respuesta en frecuencia. DE: desviación estándar. FA: fibrilación auricular. TA/FA: taquicardia auricular y/o fibrilación auricular.

(* comparación con test no paramétrico).

		PACIENTES CON DAI TRICAMERAL (n= 243)		RESPUESTA EN FRECUENCIA OFF (n=191)		RESPUESTA EN FRECUENCIA ON (n=52)		P
		n o media	% o DE	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
ARRITMIAS AURICULARES	Episodios TA/FA	245	1557	134	852	652	2930	0,13*
	Carga de TA/FA (%)	3,41	13,38	1,55	7,91	10,23	23,58	0,26*
	Pacientes con TA/FA > 5min	76	31,3	56	29,3	20	38,5	0,21
	Pacientes con TA/FA > 23h	27	11,1	14	7,3	13	25	<0,001

TABLA 10. Arritmias auriculares durante el seguimiento en los pacientes con desfibrilador tricameral. Comparativa en función de la existencia de estimulación mediante respuesta en frecuencia. DE: desviación estándar. FA: fibrilación auricular. TA/FA: taquicardia auricular y/o fibrilación auricular.

(* comparación con test no paramétrico).

7. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ARRITMIAS AURICULARES SOSTENIDAS EN FUNCIÓN DE LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA.

En la **FIGURA 18**, se observa la probabilidad de supervivencia libre de arritmias auriculares > 5 min. y > de 23 horas en el periodo de seguimiento, en función de la activación de la respuesta en frecuencia. Como puede observarse, los pacientes con respuesta en frecuencia activada, tienen una mayor incidencia acumulada, tanto de episodios > 5 minutos ($p = 0,005$) como de episodios > 23 horas ($p < 0,001$). La diferencia observada es progresiva y que se manifiesta desde el inicio del seguimiento en ambos tipos de episodios.

7.1. Efecto de la estimulación mediante respuesta en frecuencia en la incidencia acumulada de episodios de TA/FA en función del antecedente de fibrilación auricular.

Se realizó un análisis de supervivencia estratificado por la presencia de antecedentes de FA, mostrado en las **FIGURA 19 y 20**. Los pacientes que no tenían antecedentes de FA, no hubo diferencias en la incidencia acumulada de episodios de TA/FA > 5 minutos durante el seguimiento. Sin embargo, se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de episodios > 23 horas a favor de los pacientes sin ERF ($p = 0,004$).

7.2. Efecto de la estimulación mediante respuesta en frecuencia en la incidencia acumulada de episodios de TA/FA en función del tipo de dispositivo.

La incidencia acumulada de arritmias auriculares sostenidas > 5 min y > 23 horas en DAI bicamerales y tricamerales se muestra en las **FIGURAS 21 y 22**. La incidencia de episodios de TA/FA > 23 horas fue mayor en los pacientes con ERF, tanto en los dispositivos bicamerales como en los tricamerales ($p = 0,002$ y $p < 0,001$ respectivamente). La ERF aumentó significativamente la incidencia de

episodios > 5 min en los DAI bicamerales ($p = 0,015$), pero no en los tricamerales, donde únicamente se observó una tendencia no significativa en el mismo sentido: $p = 0,11$).

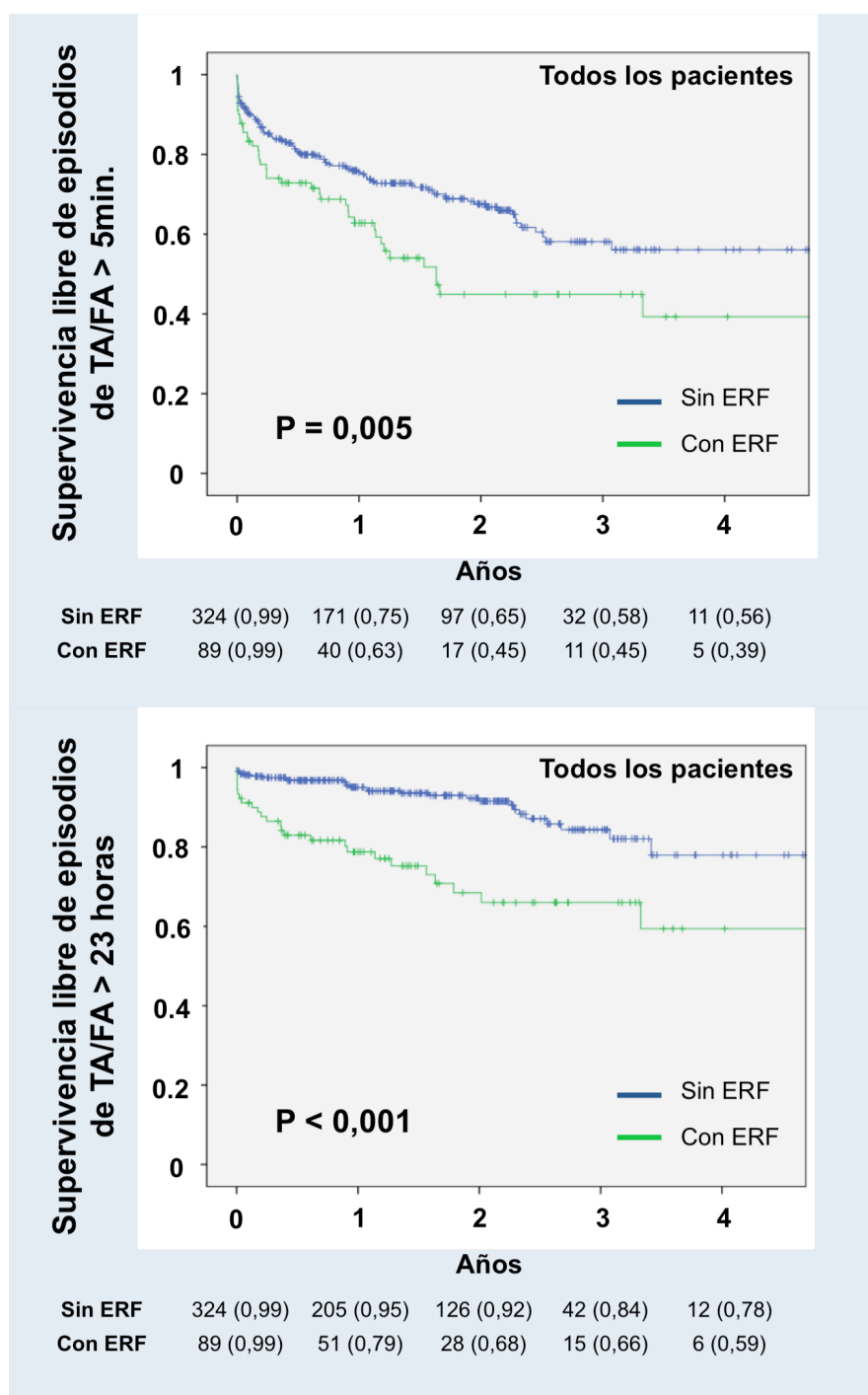


FIGURA 18. Supervivencia libre de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración mayor a 5 minutos y a 23 horas en función de la presencia de estimulación con respuesta en frecuencia (ERF) en los pacientes incluidos en el estudio. En cada año del seguimiento se muestra el nº de pacientes en riesgo seguido de la probabilidad de supervivencia entre paréntesis.

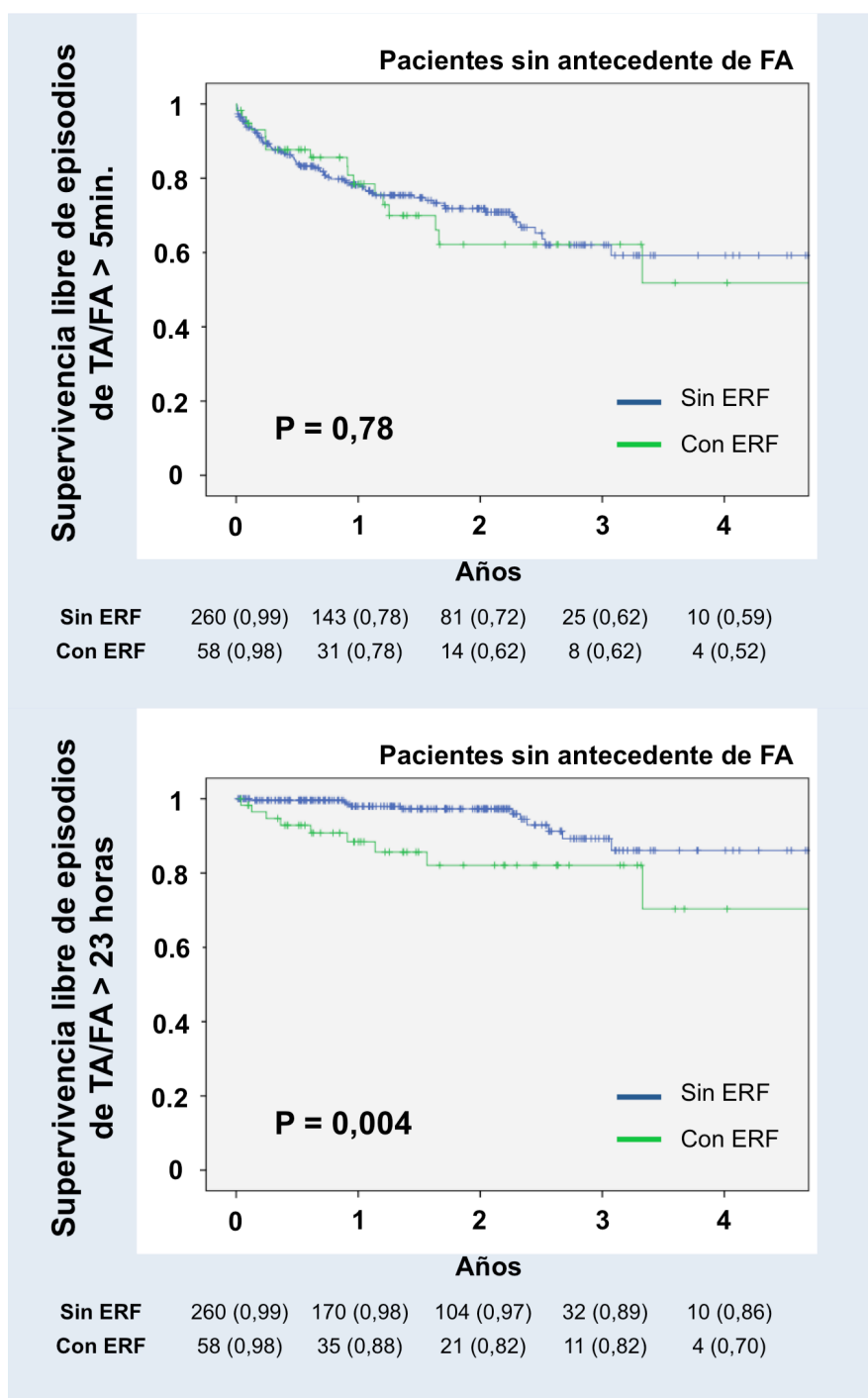


FIGURA 19. Supervivencia libre de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración mayor a 5 minutos y a 23 horas en función de la presencia de estimulación con respuesta en frecuencia (ERF) en los pacientes sin antecedentes de FA. En cada año del seguimiento se muestra el nº de pacientes en riesgo seguido de la probabilidad de supervivencia entre paréntesis.

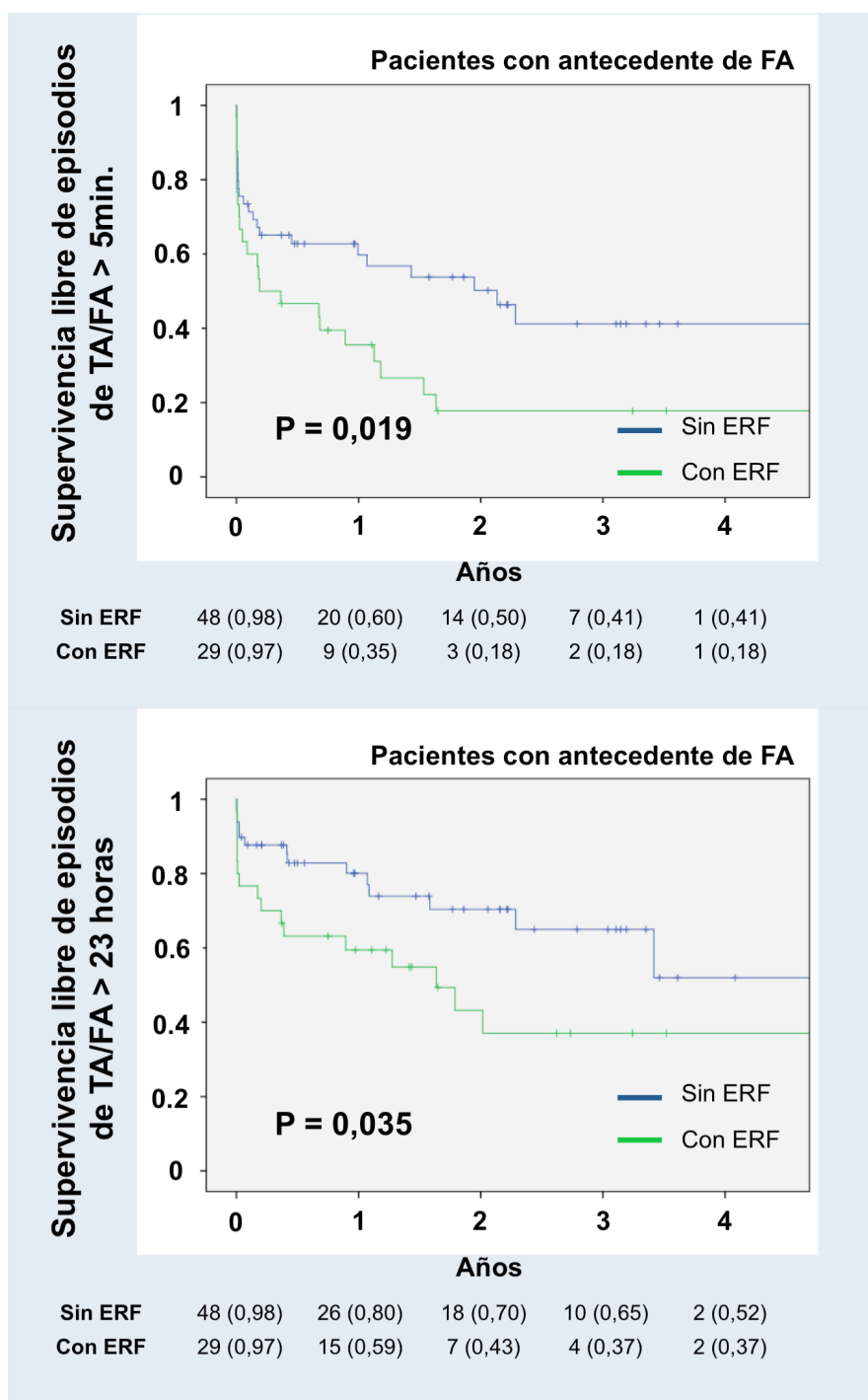


FIGURA 20. Supervivencia libre de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración mayor a 5 minutos y a 23 horas en función de la presencia de estimulación con respuesta en frecuencia (ERF) en los pacientes con antecedentes de FA. En cada año del seguimiento se muestra el nº de pacientes en riesgo seguido de la probabilidad de supervivencia entre paréntesis.

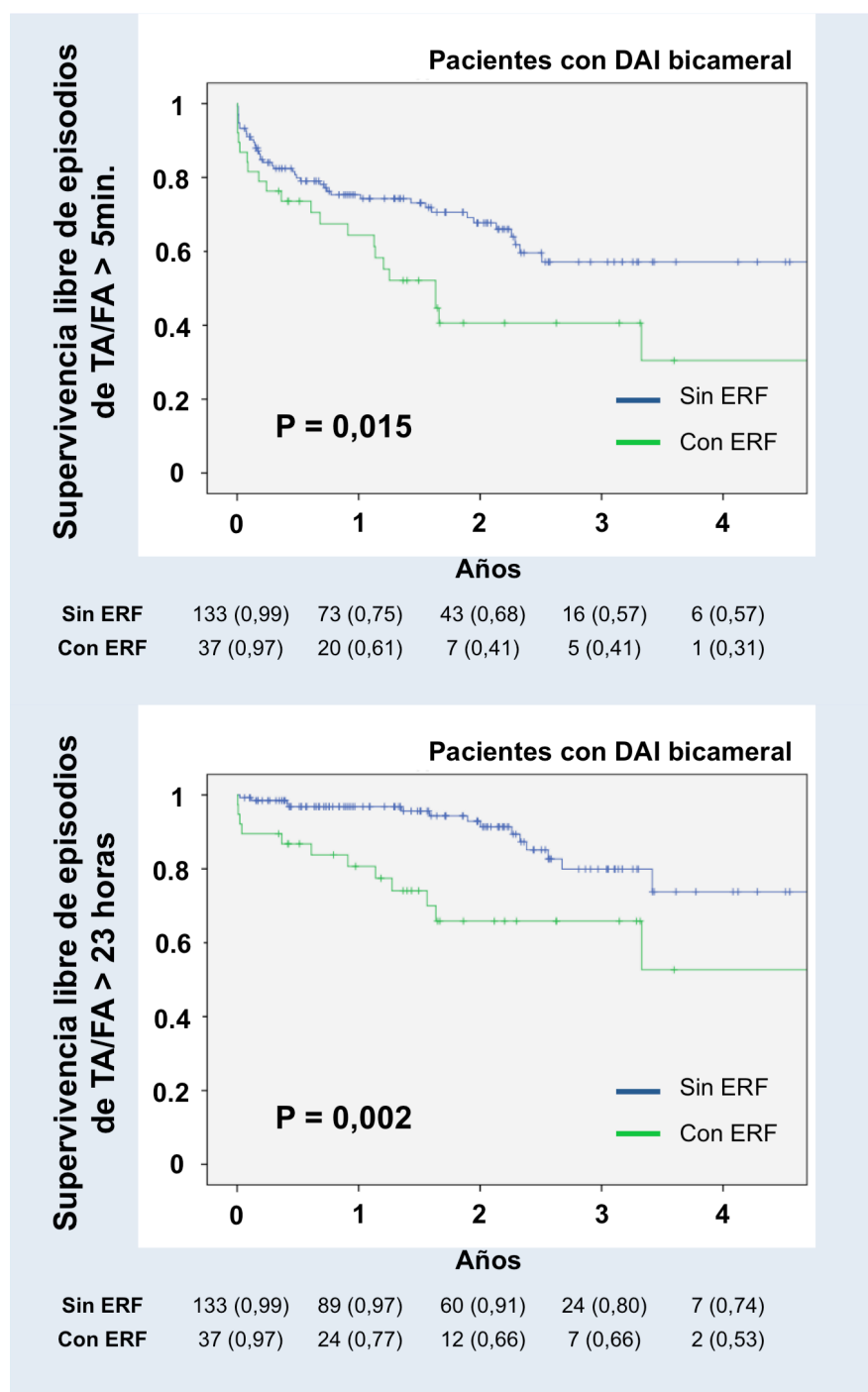


FIGURA 21. Supervivencia libre de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración mayor a 5 minutos y a 23 horas en función de la presencia de estimulación con respuesta en frecuencia (ERF) en los pacientes con desfibriladores automáticos implantables (DAI) bicamerales. En cada año del seguimiento se muestra el nº de pacientes en riesgo seguido de la probabilidad de supervivencia entre paréntesis.

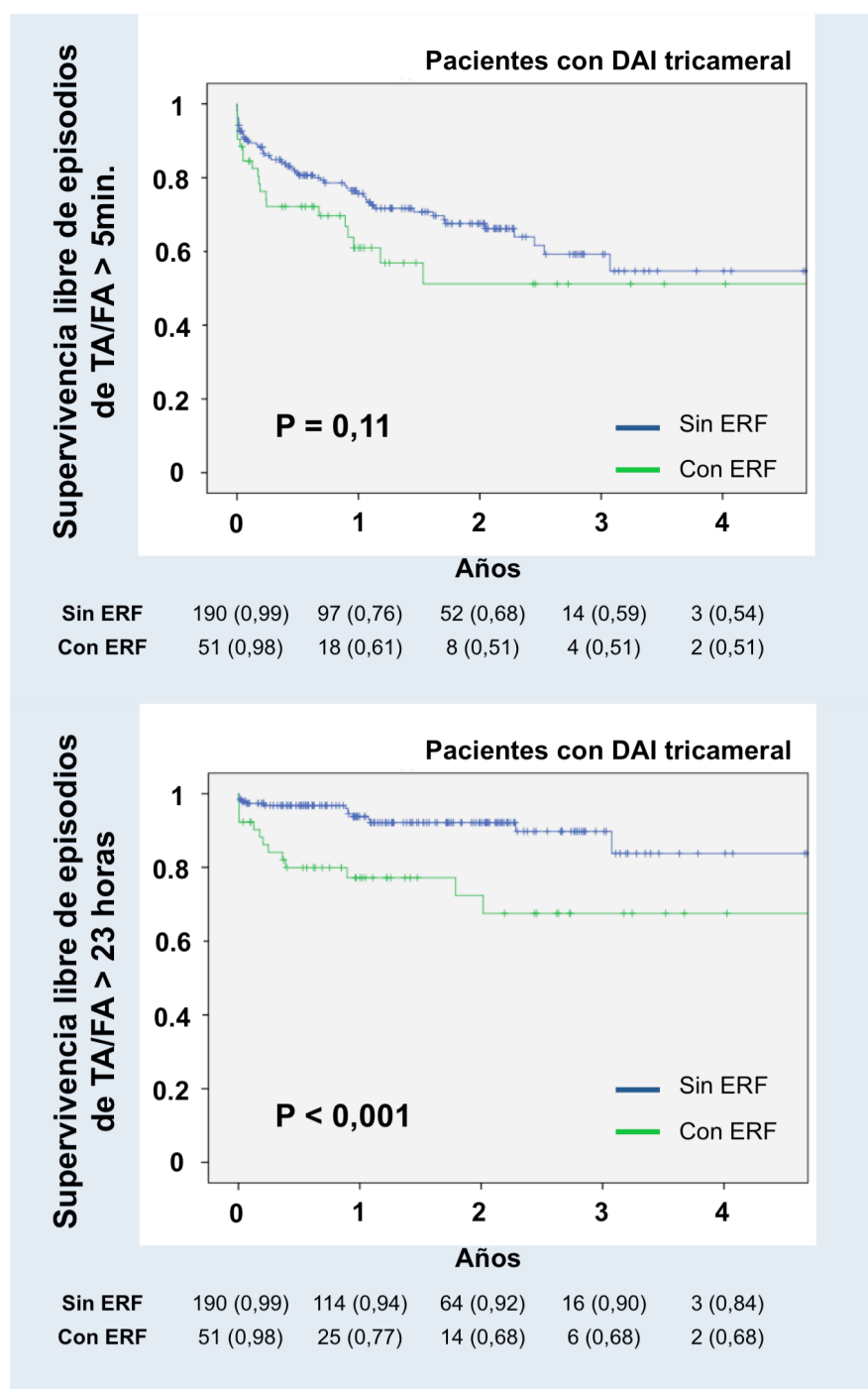


FIGURA 22. Supervivencia libre de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración mayor a 5 minutos y a 23 horas en función de la presencia de estimulación con respuesta en frecuencia (ERF) en los pacientes con desfibriladores automáticos implantables (DAI) tricamerales. En cada año del seguimiento se muestra el nº de pacientes en riesgo seguido de la probabilidad de supervivencia entre paréntesis.

8. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ARRITMIAS AURICULARES SOSTENIDAS EN RELACIÓN CON EL PORCENTAJE DE ESTIMULACIÓN AURICULAR.

Se dividió la población de estudio en terciles en función del porcentaje de estimulación auricular. El primer tercil lo componen los pacientes con un porcentaje de estimulación auricular menor a 1,75%, el segundo tercil lo constituyen los pacientes con un porcentaje de estimulación auricular entre 1,75% y 28,51%; y el tercer tercil aquellos con un porcentaje de estimulación auricular mayor del 28,51%.

La distribución de los porcentajes de estimulación auricular no fue homogénea en los pacientes con o sin ERF. Como se muestra en la **FIGURA 23**, el grupo con ERF tuvo una mayor proporción de pacientes pertenecientes al tercer tercil (69%) que el grupo sin ERF (24%).

Globalmente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, tanto en la supervivencia libre de episodios de TA/FA >5 minutos ($p=0,003$) como en la supervivencia libre de episodios de TA/FA >23 horas ($p=0,001$) (véase **FIGURA 24**).

En el análisis por parejas dentro de cada estrato, se observó que la incidencia de TA/FA >5 min. fue significativamente más alta en el segundo tercil y en el tercer tercil con respecto al primero ($p=0,014$ y $p=0,001$ respectivamente). De forma análoga, la supervivencia libre de episodios > 23 horas fue superior en los pacientes del primer y del segundo tercil con respecto a los del tercero ($p<0,0001$ y $p=0,024$ respectivamente).

Por tanto, durante el seguimiento se describió una relación proporcional entre el porcentaje de estimulación auricular y la incidencia de episodios de AA sostenidas.

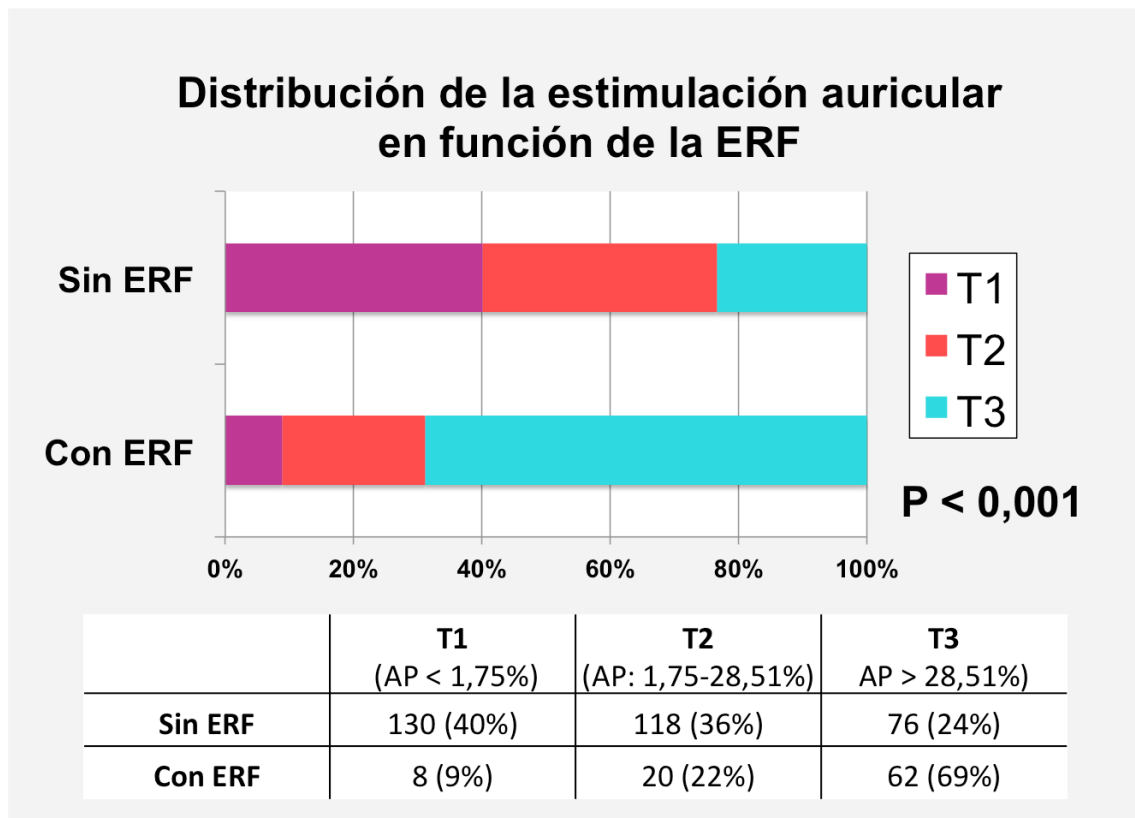


FIGURA 23. Proporción de pacientes dentro de los grupos con estimulación mediante respuesta en frecuencia (ERF), en función al porcentaje de estimulación auricular (AP, *atrial pacing*) registrado durante el seguimiento, y expresado en terciles.

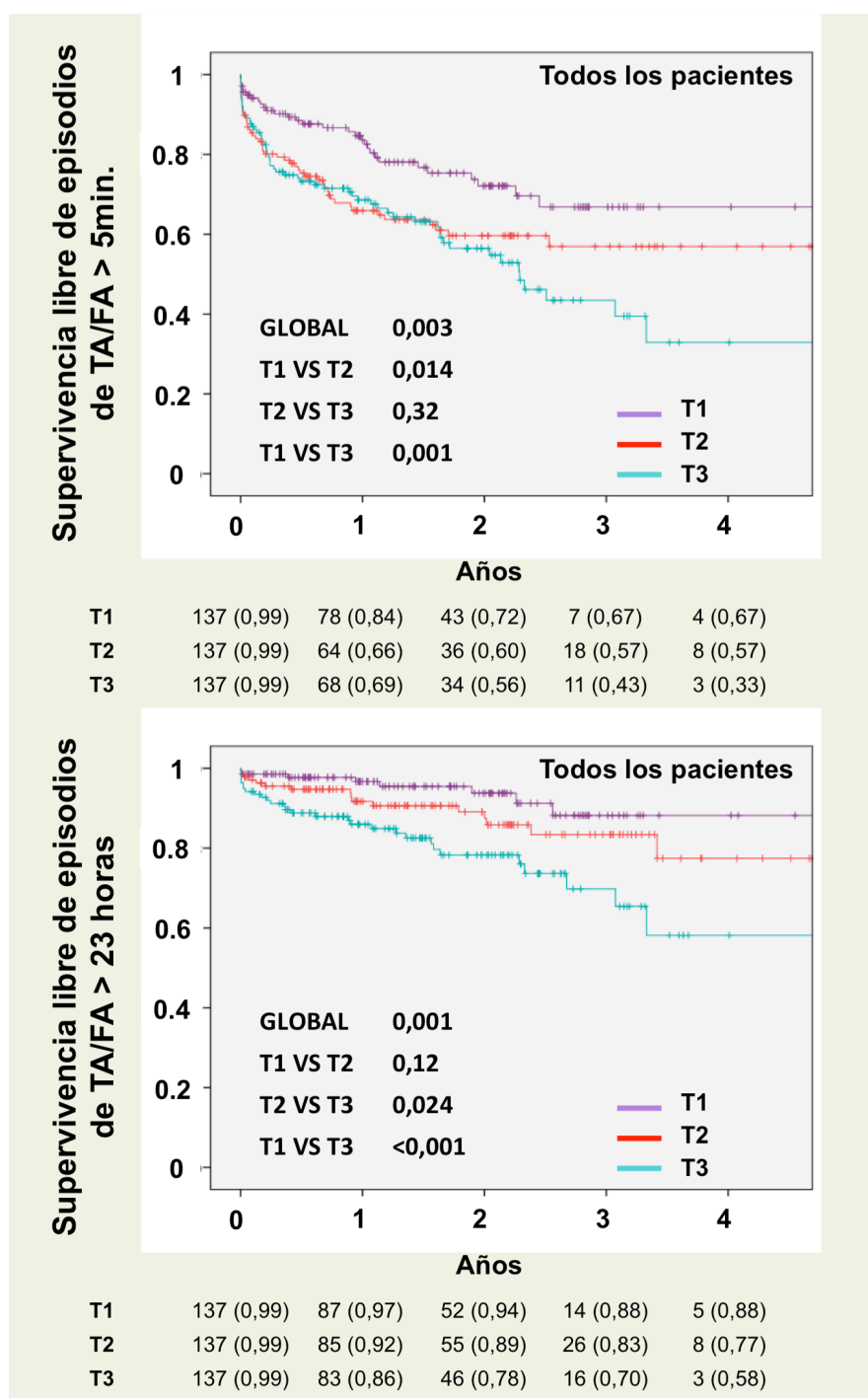


FIGURA 24. Supervivencia libre de episodios de taquicardia auricular y/o fibrilación auricular (TA/FA) de duración mayor a 5 minutos y a 23 horas en función del porcentaje de estimulación auricular expresado en terciles (T) en los pacientes incluidos en el estudio. En cada año del seguimiento se muestra el nº de pacientes en riesgo seguido de la probabilidad de supervivencia entre paréntesis.

Discusión

1. PRINCIPALES HALLAZGOS.

Los principales observaciones realizadas en el presente estudio pueden resumirse de la siguiente manera:

1. En una población de 415 pacientes con cardiopatía estructural y portadores de DAI con capacidad de detección y estimulación en la aurícula derecha, la ERF se activó en el 22% de estos pacientes, y con más frecuencia en los casos en los que había antecedente de FA.
2. El antecedente de FA y la presencia de ERF fueron los únicos factores predictores independientes para el desarrollo de episodios sostenidos de TA/FA > 23 horas.
3. La ERF se asoció a un incremento de la incidencia acumulada de episodios de TA/FA > de 23 horas, tanto de forma global como al estratificar a los pacientes en función de si tenían o no antecedente de FA, tras un seguimiento medio de 21 meses.
4. Entre los pacientes con antecedente de FA, la ERF se asoció además a un mayor número de episodios de TA/FA, una mayor carga de TA/FA y una mayor incidencia de episodios de TA/FA de duración mayor a 5 min.
5. La ERF se asoció a un incremento significativo del porcentaje de estimulación auricular durante el seguimiento, encontrándose una diferencia mayor del 30% entre los grupos con y sin ERF.
6. Los pacientes con un porcentaje de estimulación auricular más elevada tuvieron una mayor incidencia acumulada de episodios de TA/FA, tanto de duración mayor de 5 min. como de duración de mayor de 23 horas.
7. Entre los pacientes con DAI bicameral, la ERF se asoció a un incremento

significativo del porcentaje de estimulación ventricular durante el seguimiento, encontrándose una diferencia mayor del 10% entre los grupos con y sin ERF). No hubo diferencias en los porcentajes de estimulación ventricular en función de la ERF entre los pacientes con DAI tricameral.

2. PREVALENCIA DE LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA AURICULAR EN LOS PACIENTES CON DESFIBRILADOR.

Según los datos del presente estudio, casi una cuarta parte de los pacientes con DAI bicameral o tricameral funcionan en modo AAIR o DDDR. Hasta el momento se desconocía la proporción de pacientes con DAI que reciben ERF auricular, al no disponer de esta información en los registros publicados, posiblemente porque se considere un parámetro de importancia menor.

Dado el carácter multicéntrico de la muestra de pacientes estudiada (estos pacientes provienen de 31 centros localizados en distintos puntos de España), y que se trata de una población relativamente amplia: los 415 pacientes suponen aproximadamente el 20% de los DAI bicamerales y tricamerales que fueron implantados en España en 2012 según el último registro publicado (190); es probable que la proporción de pacientes en los que se activa ERF sea representativa, al menos, de la población portadora de DAI en España.

Es destacable que el grupo de pacientes con antecedente de FA recibiera proporcionalmente más ERF que el resto. El diseño del estudio *Umbrella*, del que procede este subestudio, no permite conocer el motivo por el que se activó este tipo de programación en cada uno de los pacientes incluidos. No obstante, la encuesta sobre hábitos de programación realizada a los médicos implantadores de los pacientes incluidos, hace posible explicar estas diferencias. En primer lugar, casi la mitad de los médicos implantadores considera que la ERF puede prevenir la aparición de AA en pacientes con AA. Esta idea se basa en el concepto de que la sobreestimulación auricular a una frecuencia constante puede evitar la bradicardia y las pausas relativas, y por tanto prevenir la aparición de FA, si bien esto se ha demostrado solamente en series de pacientes portadores de marcapasos (119). Por otra parte, la presencia de bradicardia farmacológica a la hora de programar ERF con DAI entre los médicos implantadores tiene un peso mucho mas importante aun (para el 90% de ellos este criterio tenía, al menos, cierta relevancia). Aunque no disponemos de datos sobre el tratamiento farmacológico

basal de los pacientes del estudio, es más que probable que los pacientes con antecedente de FA tengan un tratamiento antiarrítmico más intensivo y en consecuencia haya más pacientes con bradicardia farmacológica. Esto explica de nuevo las diferencias encontradas en cuanto al antecedente de FA en los grupos con y sin ERF.

No existen estudios a gran escala que analicen específicamente el papel de la ERF en los pacientes con DAI. Sin embargo, sí existen trabajos que han comparado la estimulación secuencial bicameral con respuesta en frecuencia (modo DDDR) frente a la estimulación ventricular de rescate (modo VVI) a una frecuencia baja, siendo el más importante de ellos es el ensayo clínico DAVID (19). En dicho ensayo se incluyeron 506 pacientes con indicación convencional de DAI, fracción de eyección $\leq 40\%$ pero sin indicación de estimulación. Se aleatorizó a los pacientes a estimulación DDDR a 70 lpm frente a estimulación VVI a 40 lpm. El estudio fue detenido prematuramente ante el evidente efecto deletéreo de la estimulación DDDR frente a la VVI en los pacientes incluidos (supervivencia libre de hospitalización por insuficiencia cardíaca a un año del 73,3% frente a 83,9%; RR = 1,61; IC 95% = 1,06-2,44). La principal explicación de los investigadores a los resultados obtenidos es el efecto perjudicial de la estimulación desde el ápex del ventrículo derecho (asincrónica por definición) frente a la estimulación fisiológica de los ventrículos a través del sistema específico de conducción cardíaco. Este efecto nocivo es proporcional al porcentaje de estimulación ventricular derecha (siendo significativo cuando éste supera el 40% (20)) y es especialmente grave en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (191).

Más allá de los datos de estudios como el DAVID, carecemos de evidencia basada en ensayos aleatorizados que estudien específicamente el papel de la ERF en pacientes con DAI, es decir, que comparen la estimulación DDDR frente a la estimulación DDD en esta población. Para conocer las posibles ventajas o desventajas de la ERF en pacientes portadores de DAI, es necesario utilizar evidencia basada en registros o en estudios observacionales, como se ha realizado en el presente estudio.

3. ASOCIACIÓN ENTRE LA ESTIMULACIÓN MEDIANTE RESPUESTA EN FRECUENCIA AURICULAR Y LA INCIDENCIA DE ARRITMIAS AURICULARES.

Es conocido el que la estimulación auricular a una frecuencia constante tienen cierto efecto preventivo en la aparición de AA los pacientes portadores de marcapasos que tienen antecedentes de FA (129).

Mas controvertida, y menos estudiada, resulta la relación de la ERF auricular con la aparición de AA. Los escasos estudios disponibles se basan en series con pocos pacientes portadores de marcapasos y que ofrecen además resultados contradictorios.

En un primer estudio con diseño cruzado en 10 pacientes, se analizó la capacidad de aumentar la frecuencia cardiaca basal y la incidencia de AA en la estimulación DDD con respecto a la DDDR, evaluadas mediante Holter de 24 horas. La capacidad de taquicardización fue superior en los Holter realizados en DDDR, mientras que no hubo diferencias en la incidencias de AA entre ambos grupos (188). En otro estudio con 30 pacientes de características similares, no se encuentran diferencias en la capacidad funcional ni en la aparición de AA en el Holter de 24 horas realizado, al comparar la estimulación AAI frente a la AAIR. Tampoco se encontraron diferencias incluso en el subgrupo de pacientes que presentaban incompetencia cronotrópica (189).

El estudio de un grupo alemán firmado por Epperlein y colaboradores, evaluó diferentes parámetros (capacidad de ejercicio en cicloergómetro, variabilidad de la frecuencia cardiaca, incidencia de AA en Holter y calidad de vida) en 23 pacientes con disfunción sinusal (con o sin incompetencia cronotrópica). Los pacientes fueron aleatorizados de forma cruzada a estimulación DDD o DDDR. Los pacientes con insuficiencia cronotrópica presentaron una mejoría en la capacidad funcional y en los síntomas en los pacientes bajo estimulación DDDR, sin mostrar diferencias en la incidencia de AA entre ambos tipos de estimulación. Sin embargo, en los pacientes que no presentaban incompetencia cronotrópica, no solo se

produjo un aumento en el número de AA, sino que mostraron además un empeoramiento de los síntomas. Los investigadores concluyen en base a estos datos que los pacientes con disfunción sinusal que son cronotrópicamente competentes no deben recibir ERF (184).

Con respecto a los pacientes portadores de DAI, los datos sobre el potencial efecto proarrítmico de la ERF son mucho más escasos. En un ensayo clínico multicéntrico publicado por Bellocci *et al.* se incluyó a 78 pacientes con disfunción sinusal, FA paroxística sintomática e incompetencia cronotrópica, los pacientes fueron aleatorizados de forma cruzada a estimulación DDD o DDDR durante un periodo de 3 meses en cada modo de estimulación. Se analizaron los síntomas de los pacientes, así como los episodios de CAME registrados en el marcapasos. La ERF se asoció a una reducción de síntomas y a una reducción de los episodios de CAME (192). El estudio evidencia por tanto un efecto antiarrítmico de la ERF cuando se activa en una población seleccionada de pacientes portadores de marcapasos.

El ensayo clínico multicéntrico ADEPT, muestra de nuevo un efecto neutro de la ERF con respecto a la incidencia de AA en los pacientes portadores de marcapasos con disfunción sinusal (187). No hubo diferencias en el desarrollo de FA “clínicamente evidente”, si bien hay que tener en cuenta que estudio no estaba diseñado para estudiar diferencias en este sentido.

Por primera vez, se ofrecen datos sobre la ERF en pacientes portadores de DAI y se muestra que este modo de estimulación incrementa de forma significativa las incidencia acumulada de AA sostenidas (entendidas en este trabajo como tales las que duran más de 23 horas) de forma independiente en la población global y en todos los subgrupos analizados. Se trata de una población con una incidencia desconocida, aunque probablemente baja, de incompetencia cronotrópica (entendida como tal, una incapacidad del nodo sinusal intrínseca y no mediada por fármacos, de mantener una frecuencia adecuada). En este sentido estos datos serían concordantes con las observaciones hechas por Epperlein en pacientes portadores de marcapasos.

Es significativo el mayor efecto proarrítmico de la ERF observado en pacientes con antecedente de FA en el presente estudio, y que contradice los datos obtenidos en el estudio de Belloci realizado en pacientes con marcapasos.

En el ensayo DAVID (19) se observó una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de FA o flutter en los ECG realizados en los pacientes en modo DDDR con respecto a los que estaban en modo VVI durante el seguimiento (3% frente al 0%, $p = 0,09$). Esta evidencia, aunque muy indirecta (no se compara DDD frente a DDDR y la incidencia de FA no formaba parte de los objetivos del estudio), sigue la línea de los resultados del presente estudio. Por otra parte, el subestudio del ensayo DATAS mostró que la estimulación DDD con respecto a la estimulación VVI en los pacientes con DAI, redujo un endpoint clínico combinado de eventos asociados a la presencia de FA (124), si bien al carecer de cable en la aurícula el grupo estimulado en VVI, no se aportan datos comparativos sobre carga de TA/FA en ambos grupos. No obstante bajo este punto de vista, la proarritmia auricular encontrada en este estudio probablemente sea más atribuible a la estimulación rápida y mantenida de las aurículas provocada por la ERF que a la estimulación auricular en sí misma.

Hasta el momento no se han publicado estudios que analicen de forma específica la incidencia de AA en los pacientes con DAI cuando se programa ERF auricular con respecto a un modo de estimulación auricular convencional (DDD o AAI), lo que dificulta la comparación con los trabajos que evalúan el papel ERF realizados en pacientes con marcapasos.

En este sentido es necesario resaltar la gran diferencia que existe en términos generales entre los pacientes portadores de marcapasos y los pacientes con indicación de DAI. En primer lugar, los pacientes portadores de DAI tienen una cardiopatía subyacente mucho más avanzada que los pacientes con marcapasos, donde predominan los casos con disfunción sistólica y/o diastólica grave del ventrículo izquierdo y la presencia de insuficiencia cardiaca, a menudo en fases muy avanzadas. La mayoría de los pacientes portadores de DAI no tienen

indicación de estimulación convencional. Como ejemplo de esto, sólo el 4% de los pacientes del estudio AVID tenían indicación de estimulación por bradicardia (3).

Finalmente, es destacable que se ha encontrado una relación entre la incidencia y el porcentaje de estimulación de la aurícula derecha en la población estudiada, independiente del uso de la ERF. Este hallazgo se había descrito previamente en una serie de 309 pacientes portadores de DAI-TRC, donde cada cuartil del porcentaje de estimulación de la aurícula derecha se asoció progresivamente a un incremento de la carga de FA durante el seguimiento (193), pero no se había observado hasta ahora en pacientes con DAI bicameral.

4. RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA ENTRE LA ESTIMULACIÓN CON RESPUESTA EN FRECUENCIA Y LAS ARRITMIAS AURICULARES.

Las propiedades antiarrítmicas de la ERF auricular observadas en algunas de las series de pacientes portadores de marcapasos descritas anteriormente, podrían estar favorecidas por diversos mecanismos:

1. Reducción de la liberación de catecolaminas cardíacas. En los pacientes portadores de marcapasos, la actividad simpática cardíaca durante el ejercicio se encuentra aumentada cuando la estimulación se produce a una frecuencia fija con respecto a cuando se utiliza un biosensor. Esto fue demostrado midiendo la noradrenalina en muestras de seno coronario en un estudio cruzado con 15 pacientes durante ejercicio físico, tanto bajo estimulación a frecuencia fija como bajo estimulación con frecuencia adaptativa. La elevación de noradrenalina cardíaca fue mayor durante la estimulación a frecuencia fija (194). Se trata de un mecanismo que intenta aumentar el gasto cardíaco (definido como el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca). Al no poder incrementarse la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, se produce una mayor liberación de catecolaminas con el fin de aumentar la contractilidad miocárdica y de este modo tratar de incrementar el gasto cardíaco aumentando el volumen sistólico. Este aumento de la actividad simpática podría asociarse a un empeoramiento de la función sistólica, al desarrollo de insuficiencia cardíaca o a la aparición de AA. En esta línea, se ha observado una discreta mejoría a largo plazo en los diámetros del ventrículo izquierdo al comparar la estimulación DDD o VVIR con respecto a la estimulación VVI (195).
2. Corrección de la bradicardia relativa producida durante el ejercicio. La bradicardia sinusal es una situación que favorece el inicio de AA en más de un tercio de los casos (123). Durante el ejercicio físico, en pacientes con insuficiencia cronotrópica se produce una situación de bradicardia relativa en relación con el nivel de catecolaminas circulantes, lo que puede explicar una mayor incidencia de AA en estos pacientes cuando no reciben ERF.

Sin embargo, existen datos experimentales desde hace años que indican que, el aumento de la frecuencia de la estimulación en las aurículas, se traduce en una mayor predisposición al desarrollo de AA (196). El aumento de la incidencia de AA asociada a la ERF encontrado en este estudio es concordante con estas observaciones y podría explicarse a través de los siguientes mecanismos:

1. Aumento de la estimulación ventricular derecha. Como se ha observado en los resultados del estudio, la ERF se asocia a un aumento del porcentaje de la estimulación ventricular derecha en los pacientes con dispositivos bicamerales. La asociación entre la estimulación ventricular derecha en los pacientes que no reciben TRC y la aparición de AA se puede explicar tanto de forma directa como de forma indirecta a través de un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca.
 - a. Relación directa con el desarrollo de AA. Para conocer la asociación entre la estimulación ventricular derecha y el desarrollo de FA es necesario remontarse al estudio danés, en el que se comparó la estimulación auricular (AAI) frente a la estimulación ventricular (VVI) en pacientes con disfunción sinusal mostró una clara reducción de la incidencia de FA en los pacientes con estimulación AAI (197). Este fenómeno fue atribuido inicialmente a los beneficios hemodinámicos de mantener la sincronía AV durante la estimulación AAI, considerada fisiológica. Sin embargo, los estudios realizados posteriormente que compararon la estimulación de doble cámara (DDD, también fisiológica al mantener la asincronía AV), con la estimulación VVI no confirmaron este efecto antiarrítmico o mostraron tan solo una reducción muy discreta en la incidencia de FA en estos pacientes (198-200). Fue a la luz del estudio MOST, cuando se comprendió que no era el modo de estimulación (fisiológica o no) sino el porcentaje de estimulación ventricular derecha lo que producía tal efecto proarrítmico. En este ensayo se comparó la estimulación DDDR frente a la estimulación VVI en pacientes con disfunción sinusal y se observó una mayor incidencia de

FA en los pacientes con estimulación “fisiológica”, lo cual se explica por un porcentaje de estimulación ventricular mucho mayor en la estimulación DDDR que en la estimulación VVI (90% frente al 58%, $p = 0,001$) (20). Estos datos se confirman al comparar, dentro de la estimulación DDD, la activación de algoritmos dirigidos a minimizar la estimulación ventricular derecha. La estimulación DDD con activación del algoritmo MVP (*managed ventricular pacing*, Medtronic) demostró una reducción de la incidencia de FA con respecto a la estimulación DDDR convencional en el estudio SAVE PACE (201).

- b. Relación con el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Como se ha comentado anteriormente, la estimulación ventricular derecha se asocia, de acuerdo a los datos del estudio DAVID, con un aumento del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (19). La asociación bidireccional entre la insuficiencia cardiaca y el desarrollo de FA se conoce desde los estudios epidemiológicos clásicos. La presencia de insuficiencia cardiaca multiplica por 5 aproximadamente el riesgo de desarrollar FA, según datos basados en la cohorte de Framingham (202). Por tanto, en los pacientes con DAI bicameral, el desarrollo de AA se puede explicar por el aumento de la insuficiencia cardiaca que produce la estimulación ventricular derecha.

2. Acortamiento de la diástole. De forma simplificada, la diástole se compone de dos fases: una fase de llenado pasivo, que se produce inmediatamente después de la apertura de las válvulas aurículoventriculares después de la sístole ventricular (lo cual corresponde al pico de la onda T en el electrocardiograma); y una fase de llenado activo, que se produce durante la contracción de la aurícula (correspondiente a la onda P en el electrocardiograma). En situaciones normales, el llenado pasivo se produce mucho antes de la contracción auricular, por lo que durante la taquicardia sinusal el acortamiento que se produce en la diástole no interfiere en el llenado del ventrículo. Sin embargo, en situaciones en las que existe un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y/o de la rigidez del mismo, la duración del llenado pasivo

se alarga considerablemente, disminuyendo por tanto el tiempo de reserva de llenado que existe de forma fisiológica. En estos casos, la taquicardización, ya sea sinusal o mediada por un marcapasos, va a producir un acortamiento de la diástole que se traduce en una interrupción del llenado pasivo del ventrículo como consecuencia de la perturbación producida por la sístole auricular **(FIGURA 25)**. Este fenómeno conlleva un efecto deletéreo desde el punto de vista hemodinámico ya que se produce una elevación de la presión auricular durante el ejercicio y por tanto una reducción de la capacidad funcional y el eventual desarrollo de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con disfunción ventricular, al tener menor reserva contráctil, son especialmente vulnerables al acortamiento de la diástole producido por la estimulación auricular. La programación de ERF en un grado superior a la que el paciente necesita durante el ejercicio físico habitual, puede explicar por que el uso de los biosensores no aporte a gran escala un beneficio global en términos de capacidad funcional y mejoría de la calidad de vida (187), en incluso se asocie en algún estudio a un empeoramiento de los síntomas de los pacientes (184).

La elevación de la presión auricular originada por este mecanismo, es un factor potencialmente asociado con el desarrollo de AA, tanto debido al efecto directo sobre el endocardio auricular (203), como a la dilatación auricular que conlleva dicha elevación de presión. La dilatación auricular da lugar a una conducción lenta e irregular de los impulsos eléctricos a través del miocardio, lo cual favorece el inicio de la FA tras la activación de focos ectópicos, y el mantenimiento de la arritmia debido a la perpetuación de los múltiples frentes de activación dentro de la aurícula (203,204).

3. Estimulación de la aurícula durante periodos eléctricos vulnerables. Existe una fase del potencial de acción del ventrículo, inmediatamente después de completarse la despolarización miocárdica (tras el pico de la onda T), durante la cual la introducción de un estímulo eléctrico (ya sea un extrasístole o un estímulo artificial) provoca la generación de postpotenciales que desencadenan fibrilación ventricular (205). Esta fase se denomina periodo vulnerable y se produce también a nivel de las aurículas. El periodo vulnerable auricular no es

visible en el electrocardiograma de superficie, por estar oculto por la despolarización del ventrículo (en el intervalo QRS). Cuando existe una adecuada detección de las señales auriculares, el marcapasos recicla el intervalo de estimulación basal ante los latidos espontáneos del paciente, de manera que se inhibe evitando la estimulación dentro de la fase vulnerable. Sin embargo la detección auricular puede verse comprometida en reposo o incluso durante el ejercicio, sobre todo en presencia de ESA aislados o en rachas que frecuentemente se desencadenan con el esfuerzo y que ocasionalmente pueden no ser detectados por el dispositivo. La estimulación con respuesta en frecuencia en la aurícula, conlleva un mayor número de estímulos auriculares durante el ejercicio físico lo que aumenta las probabilidades de que un latido estimulado se produzca durante la fase vulnerable de un latido auricular no detectado e inicie un episodio de FA

4. La sobreestimulación mantenida de las aurículas puede dar lugar a inducción de extrasístoles auriculares y/o de taquicardias auriculares como consecuencia de fenómenos de actividad focal desencadenada en relación a la sobrecarga de calcio intracelular. En individuos predispuestos, esta actividad focal inducida puede comportarse como disparador de episodios de FA. En la **FIGURA 26** se muestra un ejemplo de este fenómeno observado durante un estudio electrofisiológico.
5. Remodelado auricular inducidos por la sobreestimulación de la aurícula. En 1995 el grupo de Morillo describe por primera vez la posibilidad de aumentar la vulnerabilidad auricular en modelos caninos, mediante la sobreestimulación rápida y mantenida de la aurícula derecha. Se utilizó un marcapasos en modo AAI estimulando a 400 lpm en la orejuela derecha durante 6 semanas consecutivas. Tras este periodo de tiempo la sobreestimulación dio lugar a cambios ultraestructurales (desorganización de las fibras, hipertrofia), cambios en las propiedades electrofisiológicas (acortamiento y heterogeneidad de los periodos refractarios auriculares) y dilatación auricular que favorecían tanto el inicio como el mantenimiento de la FA (206). Otras alteraciones proarrítmicas observadas en el miocardio auricular tras la sobreestimulación son la

sobrecarga de calcio intracelular, una regulación al alza del intercambiador sodio/calcio y una disfunción de los canales de calcio (207,208) (todas ellas explican el acortamiento y heterogeneidad de los periodos refractarios descritos anteriormente). La ERF auricular se realiza a una frecuencia muy inferior a 400 lpm y únicamente se activa durante periodos de ejercicio. Sin embargo, una sobreestimulación de este tipo, cuando es mantenida a largo plazo durante meses o años, podría tener un efecto a nivel de la aurícula similar al descrito en los modelos animales. Podría así dar lugar a un remodelado electro-anatómico y a un aumento de la vulnerabilidad auricular que explique que los pacientes que reciben ERF tienen, no solo un mayor número de arritmias auriculares, sino episodios de TA/FA más sostenidos en el tiempo.

6. Inadecuada adaptación de los periodos refractarios a las frecuencias rápidas. Se conoce desde estudios clásicos que los periodos refractarios tanto de la aurícula como del ventrículo presentan de forma fisiológica un acortamiento que es proporcional al aumento de la frecuencia cardíaca (209). Gracias a los trabajos de Attuel, se sabe que en la mayoría de los pacientes que tienen antecedentes de AA, la adaptación de los periodos refractarios a las frecuencias rápidas es pobre, nula o incluso paradójica (se produce un alargamiento de la refractariedad a medida que aumenta la frecuencia de estimulación en la aurícula). Además, esta adaptación inadecuada se traduce en una mayor vulnerabilidad auricular, definida como la capacidad de inducir AA de duración mayor a 1 min mediante estimulación programada utilizando extraestímulos con longitudes de ciclo superiores a 250 ms (210). La adaptación inadecuada de los periodos refractarios a las frecuencias rápidas serían una consecuencia del enlentecimiento en la velocidad de conducción y la conducción anisotrópica secundaria a cardiopatía y/o al uso de fármacos antiarrítmicos. Los pacientes portadores de DAI, al presentar cardiopatía estructural avanzada por definición en la mayoría de los casos, estarían especialmente predispuestos a presentar inadaptación de los periodos refractarios a las frecuencias rápidas, lo que los hace especialmente vulnerables al desarrollo de AA como consecuencia de la ERF. La estimulación en un tejido con un periodo refractario anormalmente largo daría lugar a una desorganización y fragmentación del frente de

despolarización, favoreciendo el inicio de AA (211). La estimulación rápida y mantenida de la aurícula que supone la ERF podría comportarse, no solo como un disparador de AA en este contexto, sino también como un factor promotor de la mala adaptación de los periodos refractarios al propiciar un hipotético remodelado eléctrico análogo al que producen las AA en el paciente.

7. Efecto deletéreo de la frecuencia cardiaca elevada en la función ventricular. Las frecuencias cardiacas rápidas, además del remodelado auricular adverso descrito anteriormente, inducen disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca. Este fenómeno ya fue constatado experimentalmente en los años 60, poniéndose en evidencia la posibilidad de inducción de disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca mediante sobreestimulación (212). En la práctica clínica, la frecuencia cardiaca elevada, tanto si es consecuencia de taquiarritmias como durante ritmo sinusal alta se comporta igualmente como un agente deletéreo en la función del ventrículo izquierdo. La taquimiocardiopatía es la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por taquiarritmias (tanto de origen ventricular como supraventricular), y aunque existen importantísimas variaciones interindividuales, el grado de disfunción ventricular producido es proporcional a la frecuencia cardiaca y a la duración de la arritmia (213). El beneficio del enlentecimiento de la frecuencia cardiaca en ritmo sinusal se constata en los múltiples ensayos con betabloqueantes en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, habiendo demostrado tanto una mejoría sintomática como una reducción de la mortalidad global en la población estudiada (214). La ivabradina, un bloqueante de la corriente *If* que actúa selectivamente en el nodo sinusal produciendo un enlentecimiento de la frecuencia de disparo del mismo, también ha demostrado una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (215), a pesar de que la ivabradina carece de los efectos reguladores de la activación simpática que presentan los betabloqueantes.

Se han descrito experimentalmente una gran variedad de alteraciones en el miocardio ventricular relacionadas con la taquicardia, que incluyen cambios

estructurales (tanto micro como macroscópicas) y neurohumorales. Destacan las siguientes: reducción de la expresión de los receptores de betabloqueantes, fibrosis miocárdica, cambios en la matriz extracelular, fenómenos de apoptosis, cambios inflamatorios, estrés oxidativo, dilatación ventricular, reducción de la contractilidad ventricular, elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, disfunción diastólica y la activación del sistema renina-angiotensina (213). Todos estos cambios se traducen en el desarrollo de insuficiencia cardíaca como consecuencia de la elevación de la frecuencia cardíaca.

Por el contrario, la bradicardia se asocia a una mejoría de la insuficiencia cardíaca por diversos mecanismos, ellos se incluyen: 1) Aumento de la expresión de los receptores de betabloqueantes, mejoría de la función de los mismos, y aumento de la respuesta contráctil mediada por catecolaminas, como se refleja en un estudio con 14 pacientes con insuficiencia cardíaca a quienes se administró metoprolol durante 6 meses (216). 2) Reducción de la rigidez miocárdica. En un modelo animal de insuficiencia cardíaca se comparó el efecto de betabloqueantes contrarrestado por la estimulación por marcapasos con respecto al tratamiento betabloqueante convencional. Hubo una reducción de la rigidez miocárdica en el grupo bajo tratamiento con betabloqueantes, pero no en aquellos con betabloqueantes y marcapasos (217). Esto sugiere un efecto directo de la bradicardia en la disminución de la rigidez miocárdica.

En base a estas consideraciones, la ERF auricular puede conllevar un efecto nocivo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esta hipótesis es consecuente con los datos publicados en el estudio *ADEPT*, en donde, como se ha comentado anteriormente, se observó un aumento del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes portadores de marcapasos que tenían estimulación DDDR con respecto a los que tenían estimulación DDD (187). El efecto de la sobreestimulación puede ser subclínico en la gran mayoría de los pacientes portadores de marcapasos, por tener habitualmente una reserva en la función contráctil que permite tolerar

los cambios hemodinámicos secundarios a la taquicardización. Sin embargo en los pacientes portadores de DAI, debido a que suelen tener disfunción ventricular grave asociada, el efecto deletéreo de la estimulación con respuesta en frecuencia puede ser más evidente

La **FIGURA 27** muestra de forma esquemática los hipotéticos mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación entre la ERF y el desarrollo de AA.

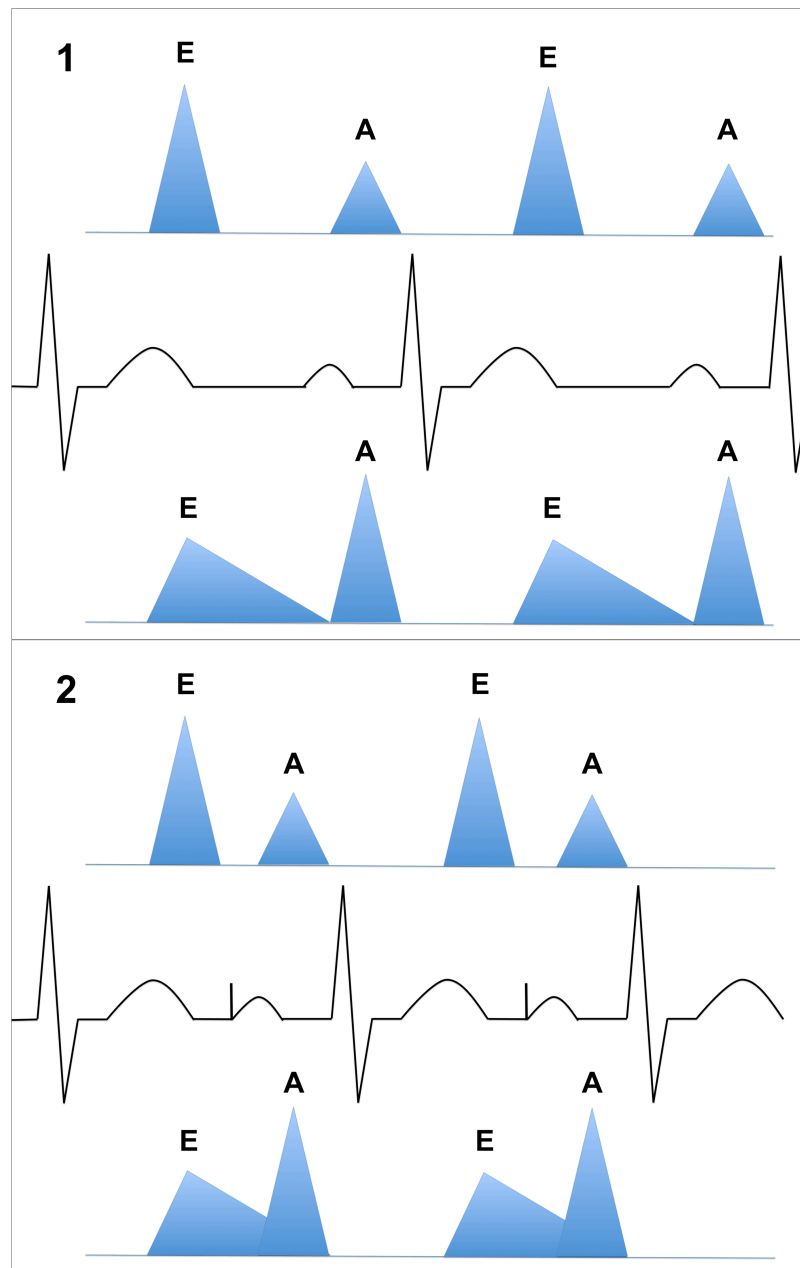


FIGURA 25. Acortamiento del llenado pasivo de la diástole. Panel 1: Ritmo sinusal. Arriba el llenado en condiciones fisiológicas y abajo el llenado en presencia de disfunción diastólica. Panel 2: Ritmo auricular estimulado. Arriba el llenado en condiciones fisiológicas y abajo el llenado en presencia de disfunción diastólica. Nótese como se produce un truncamiento de la onda de llenado pasivo (E) durante la estimulación auricular en los casos en los que este se ve enlentecido como consecuencia de la disfunción diastólica.



FIGURA 26. Ejemplo de FA inducida por estimulación auricular en el laboratorio de electrofisiología. Se muestran derivaciones del electrocardiograma de superficie y registros intracavitarios del un catéter duodecapolar (DUO) situado en la aurícula derecha en torno al anillo tricúspide. La estimulación desde el par DUO 1-2 a una frecuencia de 100 lpm (600 ms de longitud de ciclo) da lugar a un extrasístole auricular que desencadena un episodio de FA sostenida (requirió cardioversión eléctrica para su interrupción).

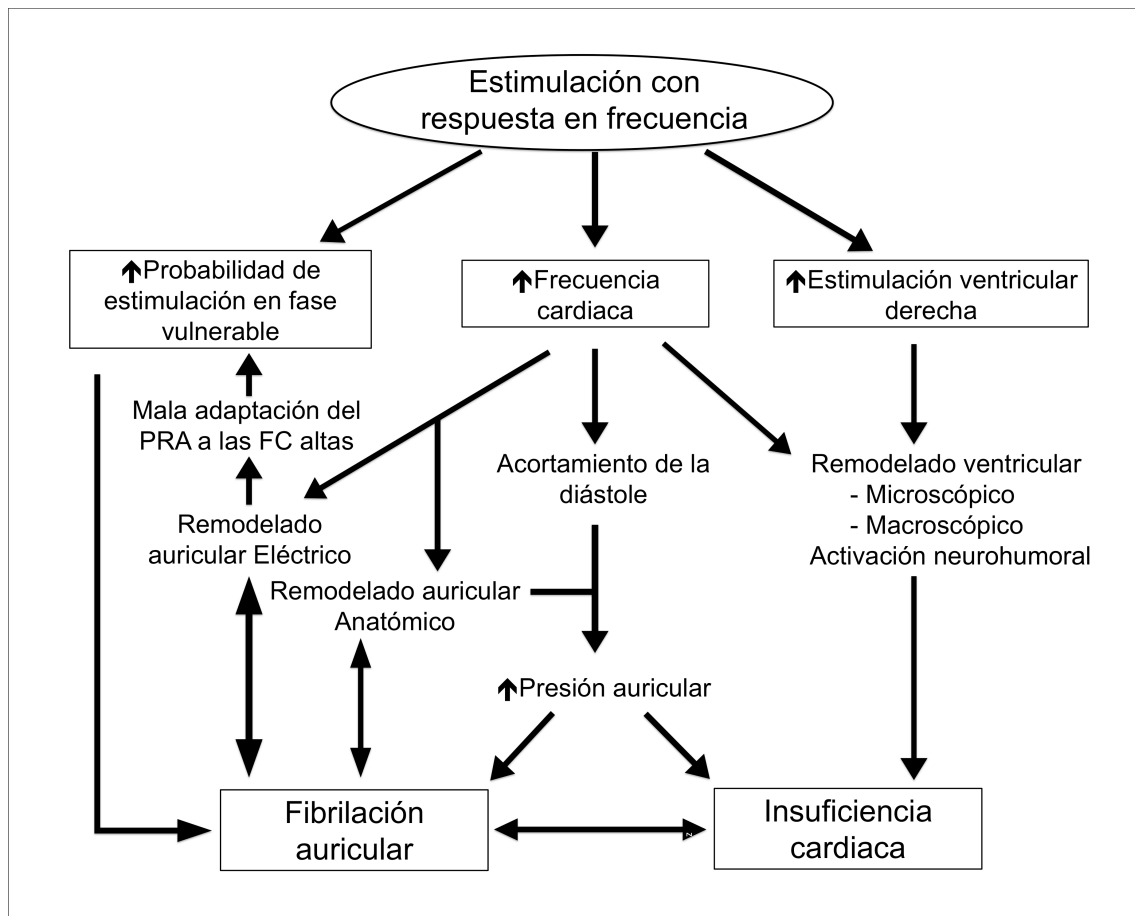


FIGURA 27. Mecanismos que explican la asociación entre el uso de estimulación con respuesta en frecuencia y el desarrollo de arritmias auriculares en los pacientes con desfibrilador.

5. INTERPRETACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EPISODIOS DE TA/FA EN LOS DIFERENTES SUBGRUPOS.

5.1. Antecedente de fibrilación auricular.

Lejos de mostrar un efecto preventivo frente al desarrollo de AA en los pacientes con antecedente de FA, la proarritmia auricular observada en la ERF en los pacientes portadores de DAI parece ser más marcada en aquellos con antecedente de FA, lo que de alguna manera va en contra de la opinión expresada por un porcentaje importante de médicos implantadores en la encuesta sobre hábitos de programación realizada. Los pacientes con antecedente de FA presentaron un aumento en todos los marcadores relacionados con la presencia de AA: número de episodios de TA/FA, carga de TA/FA, porcentaje de pacientes con episodios de TA/FA > 5 minutos y > 23 horas e incidencia acumulada de episodios de TA/FA > 5 minutos y > 23 horas.

El hecho de que la ERF se traduzca en una mayor repercusión en el número de episodios de TA/FA independientemente de su duración en los pacientes con antecedente de FA, puede estar relacionado con las diferencias en los periodos de vulnerabilidad auricular en los pacientes con antecedente FA que se producen como consecuencia de fenómenos de remodelado eléctrico. A raíz de un estudio con desfibriladores auriculares en el que se realizaban choques de baja energía en diferentes fases del QRS, se sabe que en humanos la duración del periodo vulnerable auricular dura en torno a 70 ms en los pacientes con antecedentes de FA y en torno a 30 ms en los controles (218). Los pacientes con antecedente de FA, al tener un periodo vulnerable de mayor duración, serían más susceptibles a presentar episodios de FA (sostenidos o no) como consecuencia de la mayor carga de estimulación auricular de forma mantenida en el tiempo producida por la ERF.

Si bien es cierto que en los pacientes sin antecedente de FA el aumento en el número de episodios de TA/FA, en la carga de TA/FA y en el porcentaje de pacientes con episodios de TA/FA > 5 minutos no alcanzó significación estadística;

el efecto de la ERF no puede considerarse neutro en este subgrupo de pacientes. En ellos, la proporción de pacientes con episodios de TA/FA > 23 horas y la incidencia acumulada de este tipo de episodios fue significativamente más alta cuando la ERF estaba activada.

El aumento de la incidencia de episodios de TA/FA > 23 observado tanto en pacientes con antecedente de FA como en pacientes sin ese antecedente, habla de la existencia de un remodelado eléctrico y/o estructural que favorece el mantenimiento de los episodios de TA/FA en ambos tipos de pacientes. En este sentido, se sabe que la duración de los periodos refractarios auriculares es menor y que la dispersión de los mismos es mayor utilizando técnicas de mapeo epicárdico en pacientes con antecedente de FA que iban a ser sometidos a cirugía cardiaca (219). La despolarización celular repetida, rápida y mantenida en el tiempo provocada por el incremento del porcentaje de estimulación que se asocia a la ERF, podría explicar un remodelado dependiente de una sobrecarga de calcio intracelular que fuera equivalente al que se produce en la FA. Esta hipótesis explicaría por qué los pacientes sin antecedente de FA tienen también episodios de TA/FA sostenidos durante más de 23 horas asociados a la ERF.

5.2. Tipo de dispositivo

Aunque ya se ha descrito el impacto negativo de la estimulación auricular en el desarrollo de AA en los pacientes con DAI-TRC (193), es en los pacientes con desfibrilador bicameral donde la ERF tiene impacto en más mediciones de la aparición de arritmias auriculares. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con DAI-TRC de la serie, los pacientes con DAI bicameral tienen un mayor número de episodios de TA/FA, un mayor porcentaje de pacientes con episodios de duración > 5 minutos y una menor supervivencia libre de este tipo de episodios cuando se activó la ERF.

Al efecto proarrítmico directo en las aurículas atribuible a la ERF antes mencionado, hay que añadir el hecho de que la ERF va a producir un mayor porcentaje de estimulación ventricular en los pacientes con DAI bicameral. Este

efecto es indeseable, y desde los datos del estudio DAVID, se sabe que debe intentarse minimizarse la estimulación ventricular en pacientes que con DAI que carecen de TRC, ya que esto conlleva un beneficio directo en términos de supervivencia (19).

No hay datos que analicen la incidencia de AA en función de la presencia o no de ERF en los pacientes con DAI bicameral. En el estudio DAVID II, donde se comparó el seguimiento de 600 pacientes con DAI aleatorizados a estimulación AAI a 70 lpm frente a estimulación VVI a 40 lpm no se observaron diferencias en ambos grupos con respecto a la incidencia de FA (220). Sin embargo, es posible que sea la estimulación a una frecuencia más rápida condicionada por la ERF la que sea responsable de la mayor incidencia de AA encontrada en este grupo de pacientes.

En el caso de los pacientes con estimulación biventricular, se observa que existe una supervivencia libre de episodios de TA/FA >23 horas significativamente menor cuando se activa la ERF auricular. Sin embargo, la separación de las curvas de supervivencia es más lenta en comparación con los pacientes con DAI bicameral. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes sin TRC, la estimulación de ambos ventrículos se asocia directamente con una reducción en la mortalidad y en los ingresos por insuficiencia cardíaca (9,221). En esta serie ERF no influyó de forma significativa en los porcentajes de estimulación de los ventrículos, y posiblemente por ello, el impacto en el desarrollo de AA, aunque se mantiene, parece ser menor.

Los estudios que analizan el papel de la ERF en pacientes con TRC son escasos, con bajo número de pacientes y con resultados contradictorios. Tse *et al.* mostraron una mejoría en la capacidad funcional medida en la ergometría con la estimulación DDDR frente a DDD, en un estudio cruzado con 20 pacientes con TRC y criterios de insuficiencia crónica (222). Este beneficio en la capacidad funcional no se confirmó en un estudio con diseño similar realizado posteriormente con 14 pacientes (223). En un tercer estudio, que selecciona pacientes con insuficiencia crónica grave (definida en el estudio como la

incapacidad de alcanzar el 70% de la FCmax predicha), de nuevo se obtiene mejoría en la capacidad funcional del paciente medida en un test de caminar 6 minutos (224). El beneficio de la ERF en pacientes con TRC, si existe, parece ser escaso o estar limitado únicamente a los casos con insuficiencia cronotrópica más severa, y debe balancearse con el riesgo de proarritmia asociado a la estimulación auricular descrito previamente (193) y observado también en este estudio.

6. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Los resultados del presente estudio obligan a cuestionar la indicación de utilizar los modos de estimulación AAIR o DDDR en los pacientes con cardiopatía estructural y portadores de DAI, debido al potencial efecto proarrítmico observado en estos tipos de estimulación. De acuerdo a estos datos, los pacientes portadores de DAI que son cronotrópicamente competentes no deben recibir ERF.

La ERF debería reservarse únicamente para los pacientes que presenta insuficiencia cronotrópica sintomática evidente en la clínica, donde su beneficio/riesgo de este tipo de estimulación probablemente sea más favorable. El efecto de la ERF en la inducción de AA se desconoce en los pacientes con DAI que presentan insuficiencia cronotrópica. Es posible que en este subgrupo de pacientes tenga un papel neutral o incluso protector como se ha observado en los pacientes con insuficiencia cronotrópica portadores de marcapasos (184,187,192).

Cuando por motivos clínicos es necesario activar la ERF en los pacientes con DAI, sería recomendable intentar programarla este tipo de estimulación con un umbral de actividad necesario para activar el sensor restrictivo. Del mismo modo, es aconsejable programar frecuencias de actividades cotidianas y frecuencias máximas de seguimiento lo más bajas posible, utilizando los valores mínimos que consigan eliminar los síntomas atribuibles a la incompetencia cronotrópica.

Estas consideraciones cobran mayor importancia en los pacientes con dispositivos bicamerales. En estos pacientes, que habitualmente tienen disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo, es necesario evitar el máximo la estimulación innecesaria del ventrículo derecho. Como se ha observado, la ERF, además de incrementar la estimulación auricular, la ERF se asocia a un incremento del porcentaje de estimulación ventricular en este grupo de pacientes. En base a esto, y dado que los porcentajes de estimulación son el principal factor asociado al agotamiento de la batería de los DAI (225), evitar el uso inapropiado de la ERF probablemente conlleve un aumento de la longevidad de los dispositivos.

Se ha observado una utilización muy baja de las herramientas específicamente diseñadas para reducir la incidencia y la carga de FA en los pacientes del estudio, como son los diversos AEP y las terapias antitaquicardia auricular. Por el contrario, la activación de la ERF se realiza en hasta un tercio de los pacientes con antecedentes de FA, y es precisamente en este subgrupo donde la proarritmia auricular de este tipo de estimulación es más marcada. Por tanto, en los pacientes con antecedentes de FA es prioritario valorar el uso de AEP y de las terapias antitaquicardia auricular que pueden ser beneficiosos en determinados pacientes, como cuestionar el uso de los distintos modos de ERF.

Finalmente, es posible que la estimulación con respuesta en frecuencia incremente el riesgo de fenómenos tromboembólicos, teniendo en cuenta que tanto los episodios de TA/FA >5 minutos como los mayores de 24 horas han demostrado aumentar el riesgo de ictus y la mortalidad (108,114,115). Además, la población con DAI presenta habitualmente más riesgo embólico medido por la escala CHA₂DS₂-VASc, dado que se trata frecuentemente de pacientes mayores de 65 años, con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía isquémica. El uso de la ERF en pacientes con DAI que no reciben anticoagulantes debe realizarse con mayor cautela si cabe, y vigilando estrechamente la posible aparición de episodios de FA almacenados durante el seguimiento del paciente, de cara a empezar la terapia con anticoagulantes lo más precozmente posible.

7. LIMITACIONES.

Se trata de un estudio no aleatorizado, y por tanto los resultados obtenidos pueden verse afectados por factores de confusión no identificados. Los grupos con y sin ERF no homogéneos con respecto al antecedente de FA, y aunque el análisis está estratificado en función de si existe o no este antecedente, este proceso reduce el valor de la n, y puede limitar la potencia estadística a la hora de identificar diferencias entre ambos grupos.

Dentro de la población del estudio, se desconoce la prevalencia de pacientes con incompetencia cronotrópica, intrínseca o mediada por fármacos, sintomática o no ya que este antecedente no consta en la hoja de recogida de datos del implante. Tampoco se conocen los motivos que llevaron a cada médico a programar los dispositivos en modo DDDR o AAIR de forma particular en cada paciente, aunque sí se ha recogido las motivaciones que llevan a programar un modo de estimulación con ERF auricular entre los médicos participantes en el registro *Umbrella*.

No se dispone de los trazados de TA/FA, el trabajo se ha realizado únicamente en base a contadores que indican el número y la duración de los episodios. Esto impide clasificar adecuadamente el tipo de AA detectada: FA, flutter o taquicardias auriculares focales. Además puede haber casos de falsa detección que sobreestimen de algún modo la incidencia de AA en los pacientes del estudio, especialmente cuando se contabilizan la totalidad de episodios de TA/FA y en menor medida, los episodios cortos (mayores de 5 minutos). Sin embargo, tanto los pacientes sin ERF como los que tienen ERF son susceptibles de presentar episodios de falsa detección, por lo que es poco probable que éstos hayan podido influir en la dirección de los resultados. Por otra parte, los sucesos más robustamente asociados a la ERF en todos los subgrupos son los episodios de TA/FA largos (mayores de 23 horas), los cuales están escasamente influidos por este sesgo, ya que habitualmente los episodios de falsa detección suelen ser de duración corta.

En el estudio no se analizan parámetros de calidad de vida ni medidas objetivas de la capacidad funcional del paciente. No puede descartarse que el aumento de AA producido por la ERF se vea compensado con mejoría en parámetros de calidad de vida o mejoría en la capacidad funcional. Sin embargo, estas consecuencias son muy improbables si extrapolamos los datos de los estudios en pacientes con marcapasos, donde se muestra que únicamente los pacientes con insuficiencia crónotrópica son los que se pueden beneficiar de la ERF (184,192). Por el contrario, el desarrollo de AA puede producir deterioro en la capacidad funcional y en la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía estructural como los que se han incluido en el estudio, no obstante no pueden obtenerse conclusiones a este respecto debido a la ausencia de este tipo de datos.

Otros datos de interés potencialmente relacionados con la ERF en pacientes con DAI, serían la supervivencia global, la incidencia de episodios tromboembólicos y el número de ingresos por insuficiencia cardíaca. Todos estos marcadores están asociados a la aparición de FA en los pacientes con cardiopatía estructural, pero su análisis ha quedado fuera de los objetivos de este estudio. Sería de interés del desarrollo de ensayos aleatorizados que evalúen el efecto de la ERF en pacientes con DAI mas allá de lo encontrado en los contadores de AA del dispositivos. Es decir, que evalúen si existe una traducción clínica en parámetros de mayor impacto clínico, como la calidad de vida, la capacidad funcional, la necesidad de anticoagulación, las agudizaciones de insuficiencia cardíaca y/o la supervivencia.

El estudio ha sido realizado con dispositivos de una única compañía fabricante, lo que de algún modo puede limitar la extrapolación de las conclusiones al resto de dispositivos, especialmente en los casos en los que se utilicen biosensores distintos al acelerómetros, que son los utilizados en la totalidad de los DAI Medtronic actualmente. Sin embargo, el hecho mostrado de que la estimulación auricular se asocia a una reducción de la supervivencia libre de episodios de TA/FA, y que dicha reducción es proporcional a la cuantía de la estimulación auricular, es un dato independiente del tipo de sensor empleado.

Conclusiones

El presente estudio observacional de carácter multicéntrico analiza por primera vez la relación existente entre la ERF auricular y el desarrollo de AA en una población amplia de pacientes con DAI. Los resultados se basan en el análisis del número y la duración de los episodios almacenados como TA/FA durante el seguimiento remoto de los dispositivos que tenían capacidad de detección de la actividad eléctrica auricular, es decir, en aquellos que disponen de un cable en la aurícula derecha. Las principales conclusiones del estudio son las siguientes.

- Casi uno de cada cuatro pacientes portadores de un DAI bicameral o tricameral reciben ERF funcionando en modo AAIR y/o DDDR. Aquellos pacientes que tenían antecedente de FA (paroxística o persistente) en la clínica, recibieron con más frecuencia ERF lo cual puede explicarse por una mayor proporción de pacientes con bradicardia farmacológica en esta población y por existir un concepto entre los médicos implantadores (extrapolado de los estudios con pacientes portadores de marcapasos) de que la ERF puede reducir la aparición de AA.
- La ERF produjo un aumento del porcentaje de estimulación de la aurícula derecha de forma global, y en el subgrupo de pacientes con dispositivos bicamerales, se asoció además a un aumento del porcentaje de estimulación del ventrículo derecho.
- La ERF y el antecedente de FA fueron los únicos predictores independientes de aparición de episodios de TA/FA de duración mayor a 23 horas entre los pacientes con DAI.
- La supervivencia libre de episodios de TA/FA de duración mayor a 5 minutos, aunque globalmente fue menor en los pacientes con ERF, fue una medida que mostró resultados más variables en los diferentes subgrupos analizados. Dicha supervivencia fue significativamente menor en los pacientes con antecedente de FA y en aquellos con dispositivos bicamerales, es decir que no reciben TRC. Asimismo, los pacientes con antecedente de FA

y los portadores de DAI bicameral tuvieron un número total de episodios de TA/FA significativamente más alto cuando se utilizó la ERF.

- Se identifican por tanto dos grupos de pacientes donde la proarritmia auricular asociada a la ERF es probablemente más marcada: los que tienen antecedente de FA y los portadores de dispositivos bicamerales. El remodelado eléctrico y estructural presente en los pacientes con antecedente de FA, y especialmente su conocida ausencia de adaptación de los periodos refractarios de las aurículas a las frecuencias rápidas (210) probablemente tengan relación con la mayor vulnerabilidad al desarrollo de AA relacionadas con la estimulación auricular. En el caso de los pacientes con dispositivos bicamerales, el mayor porcentaje de estimulación del ventrículo derecho asociado a la ERF, cuyo efecto deletéreo es sobradamente conocido en este tipo de pacientes (19), explica la mayor repercusión de la estimulación AAIR y/o DDDR en el desarrollo de AA en este grupo.
- El porcentaje de estimulación en la aurícula, asociado o no a la ERF, se presenta en este estudio como un factor implicado de forma inversamente proporcional en la supervivencia libre de episodios de TA/FA, tanto de duración corta (mayores de 5 minutos) como de duración larga (mayores de 23 horas).
- Los resultados de este estudio obligan a cuestionar el uso de la ERF en los pacientes con DAI de forma indiscriminada. Es necesario plantear si existe algún beneficio clínico de la ERF en cada paciente antes de activarla, dado el riesgo de proarritmia auricular al que viene asociada este tipo de estimulación. Esto es especialmente importante en los pacientes aparentemente más vulnerables a la proarritmia auricular asociada a la ERF: los que tienen antecedentes de FA y los portadores de DAI bicameral.
- Actualmente no se cuestiona la importancia de minimizar la estimulación en el ventrículo derecho, tanto en pacientes con marcapasos como con DAI.

Aunque no hay evidencia científica disponible más allá de los datos del presente estudio para afirmarlo, es posible que de forma paralela haya que aumentar los esfuerzos en reducir el porcentaje de estimulación de la aurícula, si no en todos, al menos en ciertos subgrupos de pacientes con DAI. Se necesitan en este sentido nuevos estudios, aleatorizados o no, que ratifiquen el efecto nocivo de la ERF auricular en la población de pacientes portadores de DAI.

Referencias

1. Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: A neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993, Jan;22(1):86-91.
2. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980, Aug 7;303(6):322-4.
3. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators. *N Engl J Med* 1997, Nov 27;337(22):1576-83.
4. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000, Mar 21;101(11):1297-302.
5. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, R  ppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : The cardiac arrest study hamburg (CASH). *Circulation* 2000, Aug 15;102(7):748-54.
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med* 1996, Dec 26;335(26):1933-40.
7. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. *N Engl J Med* 1999, Dec 16;341(25):1882-90.
8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2002;346(12):877-83.
9. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004, May 20;350(21):2140-50.
10. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005, Jan 20;352(3):225-37.
11. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the american college of cardiology/american heart association task force and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to

develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Europace* 2006, Sep;8(9):746-837.

12. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices) developed in collaboration with the american association for thoracic surgery and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008, May 27;51(21):e1-62.

13. Camm AJ, Sulke N, Edvardsson N, Ritter P, Albers BA, Ruiter JH, et al. Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: The aftertherapy study. *Europace* 2007, Dec;9(12):1110-8.

14. DiMarco JP. Implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2003, Nov 6;349(19):1836-47.

15. Hammill SC, Packer DL, Stanton MS, Fetter J. Termination and acceleration of ventricular tachycardia with autodecremental pacing, burst pacing, and cardioversion in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Multicenter PCD investigator group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995, Jan;18(1 Pt 1):3-10.

16. Best PJ, Hayes DL, Stanton MS. The potential usage of dual chamber pacing in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999, Jan;22(1 Pt 1):79-85.

17. Geelen P, Lorga Filho A, Chauvin M, Wellens F, Brugada P. The value of DDD pacing in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997, Jan;20(1 Pt 2):177-81.

18. Kamalvand K, Tan K, Kotsakis A, Bucknall C, Sulke N. Is mode switching beneficial? A randomized study in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997, Aug;30(2):496-504.

19. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002, Dec 25;288(24):3115-23.

20. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003, Jun 17;107(23):2932-7.

21. Stierle U, Krüger D, Vincent AM, Mitusch R, Giannitsis E, Wiegand U, Potratz J. An optimized AV delay algorithm for patients with intermittent atrioventricular conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998, May;21(5):1035-43.
22. Himmrich E, Krämer LI, Fischer W, Dörr T, Reinecke H, Multi-Mode-Switch-Studiengruppe. [Support of spontaneous atrioventricular conduction in patients with DDR(R) pacemakers: Effectiveness and safety]. *Herz* 2001, Feb;26(1):69-74.
23. Melzer C, Sowelam S, Sheldon TJ, Bondke HJ, Baumann G, Combs B, Theres H. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005, Jun;28(6):521-7.
24. Milasinovic G, Sperzel J, Smith TW, Mead H, Brandt J, Haisty WK, et al. Reduction of RV pacing by continuous optimization of the AV interval. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006, Apr;29(4):406-12.
25. Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (inhibition of unnecessary RV pacing with AVSH in icds) study. *Circulation* 2007, Jan 2;115(1):9-16.
26. Gillis AM, Pürerfellner H, Israel CW, Sunthorn H, Kacet S, Anelli-Monti M, et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006, Jul;29(7):697-705.
27. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D, Betzold R, Sheldon T, Tang F, et al. Multicenter, prospective, randomized safety and efficacy study of a new atrial-based managed ventricular pacing mode (MVP) in dual chamber icds. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005, Aug;16(8):811-7.
28. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Miller EH, Sherfese L, Sheldon T, Whellan D. The managed ventricular pacing versus VVI 40 pacing (MVP) trial: Clinical background, rationale, design, and implementation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006, Dec;17(12):1295-8.
29. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: Principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002, Jan 16;39(2):194-201.
30. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002, Jun 13;346(24):1845-53.
31. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005, Apr 14;352(15):1539-49.

32. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004, Nov 2;110(18):2864-8.
33. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009, Oct 1;361(14):1329-38.
34. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010, Dec 16;363(25):2385-95.
35. Authors/Task Force Members, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the european society of cardiology (ESC). Developed in collaboration with the european heart rhythm association (EHRA). *Europace* 2013, Aug;15(8):1070-118.
36. Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, Kleckner KJ, Stadler RW, Shih A, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: Prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004, Oct 19;110(16):2389-94.
37. Ypenburg C, Bax JJ, van der Wall EE, Schalij MJ, van Erven L. Intrathoracic impedance monitoring to predict decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2007, Feb 15;99(4):554-7.
38. Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, Oliva F, Gerritse B, Yu CM, Cowie MR. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: The SENSE-HF trial. *Eur Heart J* 2011, Sep;32(18):2266-73.
39. Catanzariti D, Lunati M, Landolina M, Zanotto G, Lonardi G, Iacopino S, et al. Monitoring intrathoracic impedance with an implantable defibrillator reduces hospitalizations in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009, Mar;32(3):363-70.
40. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, Pu W, Sarkar S, Porter CB, et al. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: Results from PARTNERS HF (program to access and review trending information and evaluate correlation to symptoms in patients with heart failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010, Apr 27;55(17):1803-10.
41. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH, CONNECT Investigators. The CONNECT (clinical evaluation of remote notification to reduce time to clinical

decision) trial: The value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011, Mar 8;57(10):1181-9.

42. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C, TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: The lumos-t safely reduces routine office device follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010, Jul 27;122(4):325-32.

43. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009, Jan 10;373(9658):155-66.

44. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014, Apr 25;114(9):1453-68.

45. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008, Jan;92(1):17-40, ix.

46. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The framingham study. *Stroke* 1996, Oct;27(10):1760-4.

47. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The framingham heart study. *Circulation* 1998, Sep 8;98(10):946-52.

48. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010, Oct;31(19):2369-429.

49. Garrey WE. Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924;4:215-50.

50. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67(2):200-20.

51. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977, Jul;41(1):9-18.

52. Coumel P, Attuel P, Lavallée J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978, Jun;71(6):645-56.

53. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995, Oct 1;92(7):1954-68.

54. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995, Mar 1;91(5):1588-95.
55. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997, Oct;81(4):512-25.
56. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998, Sep 3;339(10):659-66.
57. Jalife J, Berenfeld O, Skanes A, Mandapati R. Mechanisms of atrial fibrillation: Mother rotors or multiple daughter wavelets, or both? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998, Aug;9(8 Suppl):S2-12.
58. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001, Jul 10;104(2):174-80.
59. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003, Jan 10;299(5604):251-4.
60. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: Atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999, Jul 6;100(1):87-95.
61. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJ, Daccarett M, Segerson N, et al. New magnetic resonance imaging-based method for defining the extent of left atrial wall injury after the ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008, Oct 7;52(15):1263-71.
62. Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, Faddis MN, Schuessler RB, Damiano RJ, et al. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation* 2010, Oct 5;122(14):1364-72.
63. Scherf D, Romano FJ, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J* 1948, Aug;36(2):241-51.
64. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000, Jan 18;101(2):194-9.
65. Katritsis D, Iliodromitis E, Fragakis N, Adamopoulos S, Kremastinos D. Ablation therapy of type I atrial flutter may eradicate paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996, Aug 1;78(3):345-7.

66. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000, Jan;12(1):2-14.
67. Nattel S, Khairy P, Roy D, Thibault B, Guerra P, Talajic M, Dubuc M. New approaches to atrial fibrillation management: A critical review of a rapidly evolving field. *Drugs* 2002;62(16):2377-97.
68. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, et al. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2009, Jan;6(1):33-40.
69. Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, Moya A, Martínez-Alday JD, Hernández-Madrid A, et al. Comparison of radiofrequency catheter ablation of drivers and circumferential pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: A noninferiority randomized multicenter RADAR-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014, Dec 16;64(23):2455-67.
70. Fernández FA. El sustrato de la fibrilación auricular: Las venas pulmonares, la pared posterior o ambas. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(07):643-6.
71. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J* 2012, Aug;33(15):1870-7.
72. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999, Oct;44(1):121-31.
73. Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, Fujino Y, Strom M, Greener ID, et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation* 2012, Jan 17;125(2):216-25.
74. Gollob MH, Jones DL, Krahm AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006, Jun 22;354(25):2677-88.
75. Everett TH, Li H, Mangrum JM, McRury ID, Mitchell MA, Redick JA, Haines DE. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000, Sep 19;102(12):1454-60.
76. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997, Aug 19;96(4):1180-4.
77. Spach MS, Dolber PC. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle. Evidence

for electrical uncoupling of side-to-side fiber connections with increasing age. *Circ Res* 1986, Mar;58(3):356-71.

78. Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995, Apr;25(5):1162-9.

79. Choi EK, Shen MJ, Han S, Kim D, Hwang S, Sayfo S, et al. Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs. *Circulation* 2010, Jun 22;121(24):2615-23.

80. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, Wang Z, Leon LJ, Nattel S. Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res* 2002, May 17;90(9):E73-87.

81. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak and increased Na^{+} - Ca^{2+} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012, May 1;125(17):2059-70.

82. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014, Jun 10;63(22):2335-45.

83. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004, Dec 9;351(24):2481-8.

84. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: Randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--amiovirt. *J Am Coll Cardiol* 2003, May 21;41(10):1707-12.

85. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004, May 20;350(21):2151-8.

86. Ryan S, Siemon G, Drögemüller A, Rameken M, Vater M, Senges J, Seidl K. [2 year follow-up of 321 patients with an implantable cardioverter/defibrillator: Comparison of patients with and without atrial fibrillation]. *Z Kardiol* 2001, Dec;90(12):906-15.

87. Zareba W, Steinberg JS, McNitt S, Daubert JP, Piotrowicz K, Moss AJ, MADIT II Investigators. Implantable cardioverter-defibrillator therapy and risk of congestive heart failure or death in MADIT II patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006, Jun;3(6):631-7.

88. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II:

Frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(14):1357-65.

89. Borleffs CJ, van Rees JB, van Welsenes GH, van der Velde ET, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ. Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010, Mar 2;55(9):879-85.

90. Hallstrom AP, McAnulty JH, Wilkoff BL, Follmann D, Raitt MH, Carlson MD, et al. Patients at lower risk of arrhythmia recurrence: A subgroup in whom implantable defibrillators may not offer benefit. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1093-9.

91. Grönefeld GC, Mauss O, Li YG, Klingenheben T, Hohnloser SH. Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: Results from a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000, Nov;11(11):1208-14.

92. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The v-heft studies. The v-heft VA cooperative studies group. *Circulation* 1993, Jun;87(6 Suppl):VI102-10.

93. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: Results from COMET. *Eur Heart J* 2005, Jul;26(13):1303-8.

94. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998, Sep;32(3):695-703.

95. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003, Mar 20;91(6A):2D-8D.

96. Deneke T, Lawo T, Gerritse B, Lemke B, European GEM DR Trade Mark Investigators. Mortality of patients with implanted cardioverter/defibrillators in relation to episodes of atrial fibrillation. *Europace* 2004, Mar;6(2):151-8.

97. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML, MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004, Apr 21;43(8):1459-65.

98. Lüderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000, Jun 26;160(12):1749-57.

99. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramírez P, Badia X. Validation of the af-qol, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace* 2010, Mar;12(3):364-70.
100. Hegel MT, Griegel LE, Black C, Goulden L, Ozahowski T. Anxiety and depression in patients receiving implanted cardioverter-defibrillators: A longitudinal investigation. *Int J Psychiatry Med* 1997;27(1):57-69.
101. May CD, Smith PR, Murdock CJ, Davis MJ. The impact of the implantable cardioverter defibrillator on quality-of-life. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995, Jul;18(7):1411-8.
102. Schron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: Impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002, Feb 5;105(5):589-94.
103. Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, Clapp-Channing NE, Tsiatis AA, Davidson-Ray L, et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med* 2008, Sep 4;359(10):999-1008.
104. Israel CW. Analysis of mode switching algorithms in dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002, Mar;25(3):380-93.
105. Israel CW, Gascon D, Nowak B, Campanale G, Pascotto P, Hartung W, et al. Diagnostic value of stored electrograms in single-lead VDD systems. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, Nov;23(11 Pt 2):1801-3.
106. Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001, Apr;24(4 Pt 1):424-9.
107. Israel CW, Hügl B, Unterberg C, Lawo T, Kennis I, Hettrick D, et al. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: Results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001, Oct;12(10):1121-8.
108. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, Sweeney MO, Yee R, Marinchak R, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke report of the atrial diagnostics ancillary study of the mode selection trial (MOST). *Circulation* 2003;107(12):1614-9.
109. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: Results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003, Jun 4;41(11):1926-32.

110. Passman RS, Weinberg KM, Freher M, Denes P, Schaechter A, Goldberger JJ, Kadish AH. Accuracy of mode switch algorithms for detection of atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004, Jul;15(7):773-7.
111. de Voogt WG, van Hemel NM, van de Bos AA, Koistinen J, Fast JH. Verification of pacemaker automatic mode switching for the detection of atrial fibrillation and atrial tachycardia with holter recording. *Europace* 2006, Nov;8(11):950-61.
112. Swerdlow CD, Schols W, Dijkman B, Jung W, Sheth NV, Olson WH, Gunderson BD. Detection of atrial fibrillation and flutter by a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. For the worldwide jewel AF investigators. *Circulation* 2000, Feb 29;101(8):878-85.
113. Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger H, Massimo S, Wolfe K, Kavaney DJ, et al. Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2002, Nov 6;40(9):1653-9.
114. Capucci A, Santini M, Padeletti L, Gulizia M, Botto G, Boriani G, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005, Nov 15;46(10):1913-20.
115. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: Crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009, Mar;20(3):241-8.
116. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: The TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009, Oct;2(5):474-80.
117. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006, Aug 15;48(4):854-906.
118. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011, Jan 11;57(2):223-42.

119. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Long-term pacing in sinus node disease: Effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988, Jul;116(1 Pt 1):16-22.
120. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994, Dec 3;344(8936):1523-8.
121. Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L, Freemantle N, Kamalvand K, O'Nunain S, et al. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: The pacemaker atrial fibrillation suppression (PAFS) study. *Europace* 2007, Sep;9(9):790-7.
122. Gold MR, Adler S, Fauchier L, Haffajee C, Ip J, Kainz W, et al. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: Primary results of the study of atrial fibrillation reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm* 2009, Mar;6(3):295-301.
123. Hoffmann E, Sulke N, Edvardsson N, Ruiter J, Lewalter T, Capucci A, et al. New insights into the initiation of atrial fibrillation: A detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features. *Circulation* 2006, Apr 25;113(16):1933-41.
124. Ricci RP, Quesada A, Almendral J, Arribas F, Wolpert C, Adragao P, et al. Dual-chamber implantable cardioverter defibrillators reduce clinical adverse events related to atrial fibrillation when compared with single-chamber defibrillators: A subanalysis of the DATAS trial. *Europace* 2009, May;11(5):587-93.
125. Hnatkova K, Waktare JE, Murgatroyd FD, Guo X, Baiyan X, Camm AJ, Malik M. Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998, Jun;135(6 Pt 1):1010-9.
126. Guyomar Y, Thomas O, Marquié C, Jarwe M, Klug D, Kacet S, et al. Mechanisms of onset of atrial fibrillation: A multicenter, prospective, pacemaker-based study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003, Jun;26(6):1336-41.
127. Pürerfellner H, Ruiter JH, Widdershoven JW, Van Gelder IC, Urban L, Kirchhof CJ, et al. Reduction of atrial tachyarrhythmia episodes during the overdrive pacing period using the post-mode switch overdrive pacing (PMOP) algorithm. *Heart Rhythm* 2006, Oct;3(10):1164-71.
128. Yu WC, Lin YK, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, et al. Early recurrence of atrial fibrillation after external cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999, Nov;22(11):1614-9.
129. Garrigue S, Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Mugica J. [Incidence of atrial arrhythmia in patients with long term dual-chamber pacemakers. Contribution of the holter function of pacemakers]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996, Jul;89(7):873-81.

130. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, et al. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002, Mar;23(6):477-82.
131. Ricci R, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Capucci A, Pignalberi C, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complexe number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: A randomized prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001, Mar;5(1):33-44.
132. Wiberg S, Lönnerholm S, Jensen SM, Blomström P, Ringqvist I, Blomström-Lundqvist C. Effect of right atrial overdrive pacing in the prevention of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: A multicenter randomized study, the PAF-PACE study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003, Sep;26(9):1841-8.
133. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: Results of the atrial dynamic overdrive pacing trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003, Aug 20;42(4):627-33.
134. de Voogt W, van Hemel N, de Vusser P, Mairesse GH, van Mechelen R, Koistinen J, et al. No evidence of automatic atrial overdrive pacing efficacy on reduction of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2007, Sep;9(9):798-804.
135. Attuel P, Danilovic D, Konz KH, Brachmann J, el Allaf D, Löscher S, et al. Relationship between selected overdrive parameters and the therapeutic outcome and tolerance of atrial overdrive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003, Jan;26(1 Pt 2):257-63.
136. Puglisi A, Altamura G, Capestro F, Castaldi B, Critelli G, Favale S, et al. Impact of closed-loop stimulation, overdrive pacing, DDDR pacing mode on atrial tachyarrhythmia burden in brady-tachy syndrome. A randomized study. *Eur Heart J* 2003, Nov;24(21):1952-61.
137. Ogawa H, Ishikawa T, Matsushita K, Matsumoto K, Ishigami T, Sugano T, et al. Effects of right atrial pacing preference in prevention of paroxysmal atrial fibrillation: Atrial pacing preference study (APP study). *Circ J* 2008, May;72(5):700-4.
138. Murgatroyd FD, Nitzsché R, Slade AK, Limousin M, Rosset N, Camm AJ, Ritter P. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. Chorus multicentre study group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994, Nov;17(11 Pt 2):1966-73.
139. Boriani G, Biffi M, Padeletti L, Sparnpinato A, Botto GL, Pignalberi C, et al. Effects of consistent atrial pacing and atrial rate stabilization-two pacing algorithms to suppress recurrent paroxysmal atrial fibrillation in brady-tachy syndrome. *European Heart Journal Supplements* 2001;3(suppl P):P7-P15.

140. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: Results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, Sep;14(9):954-9.
141. Pürerfellner H, Urban L, de Weerd G, Ruiter J, Brandt J, Havlicek A, et al. Reduction of atrial fibrillation burden by atrial overdrive pacing: Experience with an improved algorithm to reduce early recurrences of atrial fibrillation. *Europace* 2009, Jan;11(1):62-9.
142. Israel CW, Lawo T, Lemke B, Grönefeld G, Hohnloser SH. Atrial pacing in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: First results of a new combined algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, Nov;23(11 Pt 2):1888-90.
143. Padeletti L, Pürerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, Nov;14(11):1189-95.
144. Lozano IF, Vincent A, Roda J, Méndez M, Ferrer JM, Andrade F, et al. Paroxysmal atrial fibrillation prevention by pacing in patients with pacemaker indication. *Europace* 2003, Jul;5(3):267-73.
145. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: Assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004, Sep;6(5):371-9.
146. Lewalter T, Yang A, Pfeiffer D, Ruiter J, Schnitzler G, Markert T, et al. Individualized selection of pacing algorithms for the prevention of recurrent atrial fibrillation: Results from the VIP registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006, Feb;29(2):124-34.
147. Schuchert A, Rebeski HP, Peiffer T, Bub E, Dietz A, Mortensen K, et al. Effects of continuous and triggered atrial overdrive pacing on paroxysmal atrial fibrillation in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008, Aug;31(8):929-34.
148. Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, Xia HA, Mehra R, Stanton MS, Hammill SC. Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001, Aug 28;104(9):1023-8.
149. Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, Mehra R, Euler DE, Worldwide Jewel AF-Only Investigators. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001, Nov;12(11):1247-53.
150. Martínez-Sánchez J, García-Alberola A, Sánchez-Muñoz JJ, Peñafiel-Verdú P, Giner-Caro JA, Valdés-Chávarri M. ICD proarrhythmia as a consequence of an

interaction with an algorithm to prevent atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009, Aug;32(8):1096-8.

151. Mitchell AR, Sulke N. How do atrial pacing algorithms prevent atrial arrhythmias? *Europace* 2004, Jul;6(4):351-62.

152. Charos GS, Haffajee CI, Gold RL, Bishop RL, Berkovits BV, Alpert JS. A theoretically and practically more effective method for interruption of ventricular tachycardia: Self-adapting autodecremental overdrive pacing. *Circulation* 1986, Feb;73(2):309-15.

153. Cook JR, Kirchhoffer JB, Fitzgerald TF, Lajzer DA. Comparison of decremental and burst overdrive pacing as treatment for ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992, Aug 1;70(3):311-5.

154. Newman D, Dorian P, Hardy J. Randomized controlled comparison of antitachycardia pacing algorithms for termination of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993, May;21(6):1413-8.

155. Gillis AM, Leitch JW, Sheldon RS, Morillo CA, Wyse DG, Yee R, et al. A prospective randomized comparison of autodecremental pacing to burst pacing in device therapy for chronic ventricular tachycardia secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993, Nov 15;72(15):1146-51.

156. Schaumann A, von zur Mühlen F, Herse B, Gonska BD, Kreuzer H. Empirical versus tested antitachycardia pacing in implantable cardioverter defibrillators: A prospective study including 200 patients. *Circulation* 1998;97(1):66-74.

157. Peinado R, Almendral J, Rius T, Moya A, Merino JL, Martínez-Alday J, et al. Randomized, prospective comparison of four burst pacing algorithms for spontaneous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1998, Dec 1;82(11):1422-5, A8-9.

158. Hügl B, Israel CW, Unterberg C, Lawo T, Geller JC, Kennis IM, et al. Incremental programming of atrial anti-tachycardia pacing therapies in bradycardia-indicated patients: Effects on therapy efficacy and atrial tachyarrhythmia burden. *Europace* 2003, Oct;5(4):403-9.

159. Boriani G, Tukkie R, Manolis AS, Mont L, Pürerfellner H, Santini M, et al. Atrial antitachycardia pacing and managed ventricular pacing in bradycardia patients with paroxysmal or persistent atrial tachyarrhythmias: The MINERVA randomized multicentre international trial. *Eur Heart J* 2014, Sep 14;35(35):2352-62.

160. Dijkman B, Wellens HJ. Diagnosis and therapy of atrial tachyarrhythmias in the dual chamber implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000, Nov;11(11):1196-205.

161. Katritsis D, Camm AJ. Chronotropic incompetence: A proposal for definition and diagnosis. *Br Heart J* 1993;70(5):400.

162. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the framingham heart study. *Circulation* 1996, Apr 15;93(8):1520-6.
163. Cammilli L, Alcidi L, Papeschi G, Wiechmann V, Padeletti L, Grassi G. Preliminary experience with the ph-triggered pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1978, Oct;1(4):448-57.
164. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Lüderitz B, Reynolds DW, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North american society of pacing and electrophysiology/british pacing and electrophysiology group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002, Feb;25(2):260-4.
165. Shukla HH, Flaker GC, Hellkamp AS, James EA, Lee KL, Goldman L, et al. Clinical and quality of life comparison of accelerometer, piezoelectric crystal, and blended sensors in dddr-paced patients with sinus node dysfunction in the mode selection trial (MOST). *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2005;28(8):762-70.
166. Rickards AF, Donaldson RM, Thalen HJ. The use of QT interval to determine pacing rate: Early clinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983, Mar;6(2 Pt 2):346-56.
167. Rossi P, Aina F, Rognoni G, Occhetta E, Plicchi G, Prando MD. Increasing cardiac rate by tracking the respiratory rate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984, Nov;7(6 Pt 2):1246-56.
168. Lau CP, Antoniou A, Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: Improvements in exercise capacity and symptomatology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988, Nov;11(11 Pt 2):1815-22.
169. Abrahamsen AM, Barvik S, Aarsland T, Dickstein K. Rate responsive cardiac pacing using a minute ventilation sensor. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993, Aug;16(8):1650-5.
170. Alt E, Völker R, Högl B, MacCarter D. First clinical results with a new temperature-controlled rate-responsive pacemaker. Comparison of activitrax and nova MR pacemakers with VVI/AAI pacing. *Circulation* 1988, Nov;78(5 Pt 2):III116-24.
171. Wirtzfeld A, Goedel-Meinen L, Bock T, Heinze R, Liss HD, Munteanu J. Central venous oxygen saturation for the control of automatic rate-responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982, Nov;5(6):829-35.

172. Cammilli L, Alcidi L, Shapland E, Obino S. Results, problems and perspectives with the autoregulating pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983, Mar;6(2 Pt 2):488-93.
173. Salo RW, Pederson BD, Olive AL, Lincoln WC, Wallner TG. Continuous ventricular volume assessment for diagnosis and pacemaker control. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984, Nov;7(6 Pt 2):1267-72.
174. Greco EM, Ferrario M, Romano S. Clinical evaluation of peak endocardial acceleration as a sensor for rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003, Apr;26(4 Pt 1):812-8.
175. Clémenty J, Barold SS, Garrigue S, Shah DC, Jaïs P, Le Métayer P, Haïssaguerre M. Clinical significance of multiple sensor options: Rate response optimization, sensor blending, and trending. *Am J Cardiol* 1999;83(5):166-71.
176. Padeletti L, Pieragnoli P, Di Biase L, Colella A, Landolina M, Moro E, et al. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DUSISLOG study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006, Jan;29(1):34-40.
177. Beyersdorf F, Kreuzer J, Happ TA, Zegelman M, Satter P. Increase in cardiac output with rate-responsive pacemaker. *Ann Thorac Surg* 1986, Aug;42(2):201-5.
178. Pasquier J, Adamec R, Velebit V, von Segesser L. [Long-term improvement of exercise performance in patients with activity-dependent pacemakers]. *Schweiz Med Wochenschr* 1986, Nov 15;116(46):1604-7.
179. Benditt DG, Mianulli M, Fetter J, Benson DW, Dunnigan A, Molina E, et al. Single-chamber cardiac pacing with activity-initiated chronotropic response: Evaluation by cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 1987, Jan;75(1):184-91.
180. Iwase M, Hatano K, Saito F, Kato K, Maeda M, Miyaguchi K, et al. Evaluation by exercise doppler echocardiography of maintenance of cardiac output during ventricular pacing with or without chronotropic response. *Am J Cardiol* 1989, Apr 15;63(13):934-8.
181. Jutzy RV, Florio J, Isaef DM, Marsa RJ, Bansal RC, Jutzy KR, et al. Comparative evaluation of rate modulated dual chamber and VVIR pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990, Dec;13(12 Pt 2):1838-46.
182. Lazarus A, Mitchell K. A prospective multicenter study demonstrating clinical benefit with a new accelerometer-based DDDR pacemaker. Dromos dr investigators group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996, Nov;19(11 Pt 2):1694-7.
183. Capucci A, Boriani G, Specchia S, Marinelli M, Santarelli A, Magnani B. Evaluation by cardiopulmonary exercise test of DDDR versus DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992, Nov;15(11 Pt 2):1908-13.

184. Epperlein S, Kreft A, Siegert V, Liebrich A, Himmrich E, Treese N. [DDD versus DDDR pacemaker stimulation: Comparison of cardiopulmonary performance, incidence of atrial arrhythmias and quality of life]. *Z Kardiol* 1996, Apr;85(4):226-36.
185. Alt E. What is the ideal rate-adaptive sensor for patients with implantable cardioverter defibrillators: Lessons from cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1999, Mar 11;83(5B):17D-23D.
186. Lamas GA, Williams A. Have the results of randomized clinical trials of pacing altered the practice of cardiac pacing? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, Sep;14(9 Suppl):S15-9.
187. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, Mianulli M, Jorapur V, Khalighi K, et al. Impact of rate-modulated pacing on quality of life and exercise capacity--evidence from the advanced elements of pacing randomized controlled trial (ADEPT). *Heart Rhythm* 2007, Sep;4(9):1125-32.
188. Spencer WH, Markowitz T, Alagona P. Rate augmentation and atrial arrhythmias in DDDR pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990, Dec;13(12 Pt 2):1847-51.
189. Haywood GA, Katritsis D, Ward J, Leigh-Jones M, Ward DE, Camm AJ. Atrial adaptive rate pacing in sick sinus syndrome: Effects on exercise capacity and arrhythmias. *Br Heart J* 1993, Feb;69(2):174-8.
190. Alzueta J, Fernández JM. Spanish implantable cardioverter-defibrillator registry. Ninth official report of the spanish society of cardiology electrophysiology and arrhythmias section (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl)* 2013, Nov;66(11):881-93.
191. Nägele H, Rödiger W, Castel MA. Rate-responsive pacing in patients with heart failure: Long-term results of a randomized study. *Europace* 2008, Oct;10(10):1182-8.
192. Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, Puglisi A, Capucci A, Dini P, et al. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: A prospective, multicentre study. *Europace* 1999, Oct;1(4):220-5.
193. Adelstein E, Saba S. Right atrial pacing and the risk of postimplant atrial fibrillation in cardiac resynchronization therapy recipients. *Am Heart J* 2008, Jan;155(1):94-9.
194. Hedman A, Hjemdahl P, Nordlander R, Aström H. Effects of mental and physical stress on central haemodynamics and cardiac sympathetic nerve activity during QT interval-sensing rate-responsive and fixed rate ventricular inhibited pacing. *Eur Heart J* 1990, Oct;11(10):903-15.

195. Sedney MI, Weijers E, van der Wall EE, Adipranoto JD, Camps J, Blokland JA, et al. Short-term and long-term changes of left ventricular volumes during rate-adaptive and single-rate pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989, Dec;12(12):1863-8.
196. Wyndham CR, Amat-y-Leon F, Wu D, Denes P, Dhingra R, Simpson R, Rosen KM. Effects of cycle length on atrial vulnerability. *Circulation* 1977, Feb;55(2):260-7.
197. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997, Oct 25;350(9086):1210-6.
198. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker selection in the elderly investigators. *N Engl J Med* 1998, Apr 16;338(16):1097-104.
199. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian trial of physiologic pacing investigators. *N Engl J Med* 2000, May 11;342(19):1385-91.
200. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005, Jul 14;353(2):145-55.
201. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007, Sep 6;357(10):1000-8.
202. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The framingham heart study. *JAMA* 1994, Mar 16;271(11):840-4.
203. Vranka I, Penz P, Dukát A. Atrial conduction delay and its association with left atrial dimension, left atrial pressure and left ventricular diastolic dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol* 2007;12(4):197-201.
204. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002, May;54(2):204-16.
205. HOFFMAN BF, GORIN EF, WAX FS, SIEBENS AA, BROOKS CM. Vulnerability to fibrillation and the ventricular-excitability curve. *Am J Physiol* 1951, Oct;167(1):88-94.

206. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91(5):1588-95.
207. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, Nattel S. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000, Jun 6;101(22):2631-8.
208. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 2001, Mar;49(4):751-61.
209. Mendez C, Gruhzit CC, Moe GK. Influence of cycle length upon refractory period of auricles, ventricles, and A-V node in the dog. *Am J Physiol* 1956, Feb;184(2):287-95.
210. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: Its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol* 1982;2(2):179-97.
211. Han J, Millet D, Chizzonitti B, Moe GK. Temporal dispersion of recovery of excitability in atrium and ventricle as a function of heart rate. *Am Heart J* 1966, Apr;71(4):481-7.
212. Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart; *Proc N engl cardiovasc soc.* 1962.
213. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G, Veerareddy S, Reddy V, Thakur R. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005, Jul;28(7):710-21.
214. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001, Apr 3;134(7):550-60.
215. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose?: Findings from the SHIFT (systolic heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012, May 29;59(22):1938-45.
216. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989, Mar;79(3):483-90.
217. Nagatsu M, Spinale FG, Koide M, Tagawa H, DeFreitas G, Cooper G, Carabello BA. Bradycardia and the role of beta-blockade in the amelioration of left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000, Feb 15;101(6):653-9.

218. Tse HF, Lau CP, Ayers GM. Atrial fibrillation induction and determination of atrial vulnerable period using very low energy synchronized biatrial shock in normal subjects and in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, Apr;23(4 Pt 1):469-76.
219. Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, Defauw JJ, de Bakker JM, Janse MJ, van Capelle FJ. Increased dispersion of "refractoriness" in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992, Jun;19(7):1531-5.
220. Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE, Sharma A, Cook JR, Bhandari AK, et al. The DAVID (dual chamber and VVI implantable defibrillator) II trial. *J Am Coll Cardiol* 2009, Mar 10;53(10):872-80.
221. Cleland JG, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *New England Journal of Medicine* 2005;352(15):1539-49.
222. Tse HF, Siu CW, Lee KL, Fan K, Chan HW, Tang MO, et al. The incremental benefit of rate-adaptive pacing on exercise performance during cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005, Dec 20;46(12):2292-7.
223. Van Thielen G, Paelinck BP, Beckers P, Paul B, Vrints CJ, Conraads VM. Rate response and cardiac resynchronisation therapy in chronic heart failure: Higher cardiac output does not acutely improve exercise performance: A pilot trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, Apr;15(2):197-202.
224. Sims DB, Mignatti A, Colombo PC, Uriel N, Garcia LI, Ehlert FA, Jorde UP. Rate responsive pacing using cardiac resynchronization therapy in patients with chronotropic incompetence and chronic heart failure. *Europace* 2011, Oct;13(10):1459-63.
225. Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, Man S, de Bie MK, Venlet J, et al. Implantable cardioverter-defibrillator longevity under clinical circumstances: An analysis according to device type, generation, and manufacturer. *Heart Rhythm* 2012, Apr;9(4):513-9.

Anexos

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ESTUDIO UMBRELLA

“Incidencia de arritmias en la población implantada con un DAI de Medtronic en España.”**Introducción:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un proyecto de investigación clínica en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y la Circular N° 7/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con dispositivos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este proyecto. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Participación voluntaria:

Debe saber que su participación en este estudio es totalmente voluntaria y es libre de negarse a participar y a interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin temor a penalizaciones de ningún tipo o a la pérdida de sus prestaciones en materia de salud.

Asimismo, será informado sobre posibles conclusiones significativas a las que pudieran llegarse durante el transcurso del estudio que pudieran estar relacionadas con su disposición a continuar participando en el estudio.

Propósito del estudio:

El propósito de este estudio observacional es recoger información acerca de la población de pacientes a los que se les implanta un Desfibrilador Automático Implantable (DAI) para analizar el tipo de arritmias que tienen y cuándo aparecen en el tiempo en relación con la progresión de su enfermedad.

Metodología:

Si decide participar en el estudio observacional, su médico o alguno de sus colaboradores recopilarán datos de su historial médico. Adicionalmente se recogerán los datos almacenados en su dispositivo en cada visita de seguimiento remota y es posible que también en alguna presencial.

Este estudio observacional únicamente recoge información de su historial clínico y de manera automática, de las visitas de seguimiento de su dispositivo (tanto presenciales como remotas). Su tratamiento y seguimiento será según la práctica habitual del centro tanto si usted decide participar en el estudio como si no.

Diseño:

Si Usted decide participar en este estudio, deberá firmar el documento de “Declaración de Principios de Privacidad” tras lo cual el médico y/o su equipo recogerá la información de la visita basal, donde se contemplan datos demográficos, de historia cardiovascular, de factores de riesgo, así como información relativa al implante de su dispositivo.

La recogida de datos posteriores, será exclusivamente la información almacenada en el dispositivo implantado. En las visitas remotas se realizará de forma automática a través del sistema de monitorización remota del paciente y en las visitas presenciales, de forma manual con el programador en la consulta.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ESTUDIO UMBRELLA

“Incidencia de arritmias en la población implantada con un DAI de Medtronic en España.”

Adicionalmente, Una vez al año se recogerán de manera retrospectiva datos de la historia clínica de los pacientes relativos a mortalidad. Asimismo, en ese mismo momento se podrá recoger la información que exista en la historia clínica acerca de la hospitalización, visitas a urgencias, o reintervenciones de carácter cardiovascular.

Se espera incluir hasta 10.000 pacientes en el estudio en aproximadamente 50 centros españoles.

Riesgos / Beneficios:

No obtendrá ningún beneficio directo por su participación, aunque el conocimiento que se obtenga del análisis de sus datos podrá repercutir en un mejor tratamiento y gestión de los pacientes con su enfermedad y podrá contribuir a la implementación de mejoras o incluso al desarrollo de nuevos dispositivos y terapias en el futuro.

No existe ningún riesgo adicional por participar en el estudio.

Compensación y costes adicionales:

Usted no obtendrá ningún tipo de compensación por su participación en este estudio observacional.

Confidencialidad:

Si decide participar en el estudio clínico, será preciso recopilar la información de su historial médico. Estos datos serán utilizados y procesados por Medtronic manualmente y por ordenador (entendiéndose por Medtronic el grupo de compañías, Medtronic, Inc). Otras partes designadas que estén involucradas en el estudio, incluidos los procesadores de datos de terceros, la institución en la que se le ofrece el tratamiento, su médico o médicos, las autoridades legales y comités de ética médica, pueden obtener y tener acceso a su información personal con objeto de cumplir con las normativas legales.

Sus datos personales son recopilados con fines de investigación. Los resultados obtenidos de la misma serán publicados, y asimismo podrán ser utilizados con fines formativos o para el desarrollo de nuevos dispositivos o terapias.

La información personal confidencial será tratada de manera anónima en todos los casos, su información personal será tratada de conformidad con la Ley de Protección de Datos 15/99**).

**** Ley 15/99, de Protección de Datos de Carácter Personal:**

Los datos personales de que se requieren (por ej. edad, sexo, estado de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del presente estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna, salvo para cumplir con los fines del estudio y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad. El acceso a dicha información quedará restringido al personal designado al efecto o a otro personal autorizado, que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y eventualmente a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. De acuerdo con la legislación vigente tiene derecho al acceso a sus datos personales, así como a su rectificación y cancelación.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**ESTUDIO UMBRELLA****"Incidencia de arritmias en la población implantada con un DAI de Medtronic en España."****Participación voluntaria:**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y es libre de negarse a participar y a interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin temor a penalizaciones de ningún tipo o a la pérdida de sus prestaciones en materia de salud.

Asimismo, será informado sobre posibles conclusiones significativas a las que pudieran llegarse durante el transcurso del estudio que pudieran estar relacionadas con su disposición a continuar participando en el estudio.

Su médico o patrocinador puede decidir interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento sin su consentimiento previo. Los motivos pueden ser: no haber acudido a las visitas de seguimiento, no haber cumplido los procedimientos requeridos por su médico del estudio, o por decisión de su médico por su propio bien y a la luz de la nueva información obtenida, o si el patrocinador concluye el estudio de forma anticipada, o si su estado de salud empeora. Si ello ocurriera, será notificado y le serán explicados los motivos.

Preguntas que desee formular:

Si tiene alguna pregunta sobre este estudio (Ej. riesgos, efectos secundarios, lesiones etc.) o sobre sus derechos como participante de este estudio, póngase en contacto con:

Nombre: Dr......

Número de Teléfono:.....

Si decide participar en este estudio, RELLENE Y FIRME el documento de "CONSENTIMIENTO INFORMADO" que le entregará su médico.

Para poder realizar los seguimientos de su dispositivo implantado de manera remota desde su domicilio, deberá RELLENAR y FIRMAR el documento de "Declaración de Principios de Privacidad para Pacientes que utilicen los servicios Medtronic CareLink en España" que le será entregado por su médico.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
ESTUDIO UMBRELLA**

**"Incidencia de arritmias en la población implantada con un DAI de Medtronic
en España."**

- Yo, (nombre y apellidos).....
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. (nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera
 2. Sin tener que dar explicaciones
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Participante:

Nombre Fecha Firma

Investigador:

Certifico que he discutido el consentimiento informado con el paciente.

Nombre Fecha Firma

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
ESTUDIO UMBRELLA**

“Incidencia de arritmias en la población implantada con un DAI de Medtronic en España.”

Consentimiento del Representante Legal

Para sujetos MENORES DE EDAD o INCAPACES

- Yo, (nombre y apellidos).....en calidad de(relación con el participante) de (nombre y apellidos del participante).
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el Dr. (nombre del investigador)
- Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera
 2. Sin tener que dar explicaciones
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- En mi presencia se ha dado a(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que..... (nombre del participante) participe en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

REPRESENTANTE LEGAL:

Nombre

Fecha

Firma del representante legal

FIRMA DEL MENOR (en el caso de el participante tenga 12 años o más):

Nombre

Fecha

Firma del participante menor de edad

Investigador:

Certifico que he discutido el consentimiento informado con el Representante Legal o Tutor del paciente

Nombre

Fecha

Firma del Investigador

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE
ESTUDIO UMBRELLA**

“Incidencia de arritmias en la población implantada con un DAI de Medtronic en España.”

Consentimiento ante un Testigo imparcial:

En el caso de que el paciente o el representante legal no sepan leer o escribir

- Yo.....(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que.....(nombre y apellidos del participante) ha leído (ó se le ha leído, en el caso de que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha hablado con el Dr. (nombre del investigador)
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera
 2. Sin tener que dar explicaciones
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

TESTIGO IMPARCIAL:

Nombre

Fecha

Firma

INVETSIGADOR:

Certifico que he discutido el consentimiento informado con el paciente ante un testigo imparcial

Nombre

Fecha

Firma

ANEXO 2

Sociedad Española de Cardiología		Sociedad Española de Cardiología	
Sección de electrofisiología y Arritmias. Grupo de Trabajo de DAI		Sección de electrofisiología y Arritmias. Grupo de Trabajo de DAI	
Registro Nacional de DAI - Hoja de Recogida de Datos		Registro Nacional de DAI - Hoja de Recogida de Datos	
1. PACIENTES			
A. Fecha de Nacimiento	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	B. Sexo:	<input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer
D. Población de Residencia:		C. Seguimiento Remoto <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
E. Hospital de Implante:			
F. Hospital de Procedencia:			
G. Ciudad del Hospital:			
2. HISTORIA CARDIOVASCULAR			
A. Cardiopatía	<input type="checkbox"/> Ninguna		
Años de evolución:	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Isquémica	Revascularización previa <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
		Infarto previo	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Año <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Dilatada no isquémica	<input type="checkbox"/> Hipertrofica	<input type="checkbox"/> DAVD
	<input type="checkbox"/> Valvular	<input type="checkbox"/> Congénita	
	<input type="checkbox"/> Brugada	<input type="checkbox"/> QT largo	<input type="checkbox"/> QT corto <input type="checkbox"/> TV catecolaminérgica
	<input type="checkbox"/> Otra	<input type="text"/>	
B. Fracción de Eyección	<input type="checkbox"/> > 50%	<input type="checkbox"/> 41-50%	<input type="checkbox"/> 36-40% <input type="checkbox"/> 31-35% <input type="checkbox"/> <=30%
C. IC	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí	Clase funcional NYHA <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
D. Enfermedad de Conducción	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> ENS	<input type="checkbox"/> BAV <input type="checkbox"/> BRD <input type="checkbox"/> BRI <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>
E. Ritmo Basal	<input type="checkbox"/> FA	<input type="checkbox"/> Sinusal	<input type="checkbox"/> Marcapasos <input type="checkbox"/> Otro <input type="text"/>
F. Anchura QRS (ms)	<input type="text"/>		
G. Antecedentes de insuficiencia renal	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
H. Antecedentes de FA	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
I. Diabetes	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
J. Hipertensión	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
K. Antece. familiares de Muerte súbita	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
L. Fumador	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
M. Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
N. ACV	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
3. ANTECEDENTES DE ARRITMIAS VENTRICULARES			
A. Arritmia Clínica	<input type="checkbox"/> FV	<input type="checkbox"/> TVP	<input type="checkbox"/> TVMS <input type="checkbox"/> TVNS <input type="checkbox"/> Ninguna
B. Presentación Clínica	<input type="checkbox"/> Muerte Súbita	<input type="checkbox"/> Síncope	<input type="checkbox"/> Otros síntomas <input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Asintomático		
C. EEF	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí:	Arritmia inducida <input type="checkbox"/> FV <input type="checkbox"/> TVMS <input type="checkbox"/> TVNS <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Otra

Subrayado en amarillo: Parámetros obligatorios para cumplir criterios mínimos de calidad.

v 1.1 - 12 agosto 2011

4. IMPLANTE

A. Indicación implante:

☐ Prevención primaria ☐ Prevención secundaria
B. Fecha: / / Lugar del implante: ☐ Lab. Electrofisiología ☐ Quirófano ☐ Otro

C. Implantador

☐ Cirujano ☐ Electrofisiólogo ☐ Intensivista ☐ EF + Cirujano ☐ Otro

D. Generador

☐ Primoimplante

Pegatina Generador

Modelo SN ☐ Recambio: Fecha implante previo / /
☐ Por agotamiento ☐ Por complicaciones ☐ Upgrade por cambio de indicación
¿Episodios de TV/FV? ☐ Sí ☐ No¿Terapia? ☐ ATP ☐ Choque ☐ AmbasLocalización ☐ Subcutáneo ☐ Subpectoral

E. Electrodo sistema actual

Pegatina Electrodo

☐ AD Modelo SN ☐ VD Modelo SN ☐ VI Modelo SN

Fecha de implante (si anteriores)

 / / / / / /

Electrodo adicional

☐ Sensado ☐ Desfibrilación

F. Electrodo previos

☐ Funcionantes ☐ Disfuncionantes: ☐ Abandonados ☐ Explantados

G. ¿Se realiza inducción?

☐ No ☐ Sí: Umbral (J) N° de choques

5. COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS

☐ Ninguna ☐ Muerte ☐ Taponamiento cardíaco ☐ Neumotorax ☐ Disección SC ☐ Situación subóptima VI ☐ Otro

6. PROGRAMACIÓN DEL DISPOSITIVO

A. Estimulación antribradicardia ☐ VVI ☐ VVIR ☐ DDD ☐ DDDR ☐ OtroA.1 Algoritmo de prevención de estimulación ventricular ☐ ON ☐ OFF ☐ No presenteB. Estimulación ATP Programada ☐ Sí ☐ No ☐ No disponibleC. Modelo ☐ Monocameral ☐ Bicameral ☐ Tricameral

7. ESTUDIO UMBRELLA

A. Paciente incluido en Estudio Umbrella ☐ Sí ☐ No

* Enviar a la SEC a través de Fax: 91 724 23 71, e-mail: sec@secardiologia.es o a través del fabricante del DAI

v 1.1 - 12 agosto 2011